(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-158072

(43)公開日 平成11年(1999)6月15日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号		FI						
A 6 1 K 31/505	AED		A 6	1K 3	31/505		AED		
	AAB						AAB		
31/195	AGA			3	81/195		AGA		•
31/40				3	31/40				
45/00				4	5/00				
,		審査請求	未請求	請求項	頁の数10	OL	(全 43 頁)	最終頁に続く	
(21)出顯番号	特願平10-245269		(71)	出願人	397067	152			•
					ファイ	ザー・	プロダクツ・	インク	
(22)出顧日	平成10年(1998) 8 月31日				アメリ	力合衆	国コネチカッ	ト州グロトン市	
					イース:	タン・	ポイント・ロ	- k	
(31)優先権主張番号	60/058098		(72)	発明者	パート	ランド	・レオ・チェ	ナード	
(32)優先日	1997年9月5日				アメリ	カ合衆	国コネチカッ	ト州06385, ウ	
(33)優先権主張国	米国(US)				オータ	ーフォ	ード,ホエー	リング・ドライ	
					プ 7				
			(72)	発明者	フラン	ク・サ	ミュエル・メ	ンニティ	
					アメリ	力合衆	国コネチカッ	ト州06355, ミ	
		*			スティ	ック,	レイノルズ・	ヒル・ロード	
					1 0				
			(74)	代理人	弁理士	社本	一夫(外	4名)	
								最終頁に続く	
	·								

(54) 【発明の名称】 ドーパミンアゴニスト療法に付随するジスキネジーを処置するためにAMPAレセプターアンタ ゴニストを投与する方法

(57)【要約】

(修正有)

【課題】 哺乳動物のドーパミンアゴニスト療法に付随 するジスケネジーを処置する方法を提供する。

【解決手段】 哺乳動物のドーパミンアゴニスト療法に付随するジスケネジーを処置する方法であって、前記哺乳動物に、本明細書で定義するAMPAレセプターのアンタゴニストである化合物を投与することを含む方法。本発明でいうドーパミンアゴニスト療法とは、概して、中枢神経系の疾患、例えば、パーキンソン病の処置において使用される。AMPAレセプターのアンタゴニストである化合物の一例を示すと次の化合物になる。(S)ー3ー(2-クロローフェニル)-2-[2-(5-ジエチルアミノメチル-2-フルオローフェニル)-ビニル]-6-フルオロー3H-キナゾリン-4-オン。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 哺乳動物のドーパミンアゴニスト療法に 付随するジスキネジーを処置する方法であって、前記哺 乳動物に、群(A)、(B)、(C)、(D)、(E) もしくは(F)の内に入る化合物、または、前記化合物 の薬学的に許容可能な塩の前記ジスキネジーを処置する のに有効な量を投与することを含み、群(A)、

(B)、(C)、(D)、(E) および(F)が、以下 のように:

(A) $(S) - 3 - (2 - \rho \Box \Box - \Box z = 10)$ 「2-(5-ジエチルアミノメチル-2-フルオローフ ェニル)ービニル]ー6ーフルオロー3Hーキナゾリン -4-オン: (S) -3-(2-クロロ-フェニル) -2- 「2-(6-ジエチルアミノメチルーピリジン-2 -イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン -4-オン: (S) -3-(2-クロロ-フェニル) -2-[2-(4-ジエチルアミノメチルーピリジン-2 -イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン -4-オン; (S) -3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-エチルアミノメチルーピリジン-2-20 ヒドローキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ピリジン イル) -ビニル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン- $4-4\nu$; (S) -3-(2-7)4-7[2-(6-ジエチルアミノメチルーピリジン-2-イル) - ビニル] - 6 - フルオロ - 3 H - キナゾリン - $4-x^{2}$; (S) $-3-(2-p^{2}q^{2}-2x^{2}-2x^{2})$ -6フルオロー2 - 「2 - (6 - メトキシメチルーピリジ ン-2-イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オ ン; (S) - 3 - (2 - クロローフェニル) - 6 - フルオロー2ー[2-(4-メチルーピリミジン-2-イ (S) ル) $- (E - \mu) = (E - \mu) = (E - \mu)$ -3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2-**{2-{6-イソプロピルアミノーメチル)-ピリジン** -2 - 1 -チアゾールー4ーイル)ービニル]ー3ー(2ーメチル -フェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン; (S) -[2-(2-メチルーチアゾール-4-イル)ービニ $[\mu]$ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; (S) - 2 - [2] - [2-ジメチルアミノメチルーチアゾール-4-イ ル) -ビニル] -6-フルオロ-3-(2-フルオロ-フェニル) -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-7ut-7x-1)-6-7ut-2-[2- (2-メチルーチアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-++yy-4-+y; (S) -3-(2-pq)ローフェニル) -2-[2-(2-メチル-チアゾール -4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オ ン: (S) -3-(2-クロローフェニル) -6-フル オロー2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3日 -キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-ブロモ-

フェニル) -2-(2-ビリジン-2-イルービニル) -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-クロロー リル-3H-キナゾリン-4-オン: (S) -3-(2) −クロローフェニル) −2 − [2 − (6 − メチルーピリ ジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-クロロ-2-「2-(6-メチルー ビリジン-2-イル)-ビニル]-3-o-トリル-3 -フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (2 - ピリジン - 2- 1 $(S) - 6 - \{2 - [3 - (2 - \beta \Box \Box \neg \Box \neg \Box \neg \Box \neg \Box) - (3 - (2 - \beta \Box \Box \neg \Box \neg \Box \neg \Box \neg \Box)\}$ 6-フルオロー4-オキソー3.4-ジヒドローキナゾ リン-2-イル]ービニル}ーピリジン-2-カルボア ルデヒド; (S) - 3 - (2 - クロローフェニル) - 6-フルオロー2 - [2 - (6 - メチルアミノメチルーピ リジン-2-イル)ービニル]-3H-キナゾリン-4 ーフェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3、4-ジ $-2-4\mu \times \pi \times \pi = -2$ $(S) - 6 - \{2 - \lceil 3 - (2 - \beta \Box \Box - \Box z = \lambda)\} -$ 6-フルオロ-4-オキソ-3、4-ジヒドロ-キナゾ リン-2-イル]ービニル}ービリジン-2-カルボニ (2-ビリジン-2-イルービニル)-3H-キナゾ リン-4-オン; (S)-3-(2-ブロモーフェニ ル) -6-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-イルー (S) - 3H - キナゾリン - 4 - オン: (S) - 3 - 3 - 3(4-ブロモ-2-クロローフェニル)-6-フルオロ ナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチルーピリ ジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -N-(6-{2-[3-(2-クロロー フェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3、4-ジヒ ドローキナゾリン2ーイル]ービニル}ーピリジンー2 -イルメチル)-N-エチル-アセトアミド;(S)-3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ-2-40 [2-(6-フルオロメチルーピリジン-2-イル)-(2-0)00-フェニル(2-0)10-フルオロ(2-0)12-(6-ピロリジン-1-イルメチルーピリジン-2-イ μ) - エチル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; (S)-3-(2-0){[エチル(2-ヒドロキシーエチル)ーアミノ]ーメ チル}ーピリジン-2-イル)ービニル]-6-フルオ u-3H-++yy-4-++y; (S) -3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロ-2-{2-[6-(イソプロピルアミノーメチル)ーピリジンー2ーイ

 $[\mu]$ -ビニル $\}$ - 3H - キナゾリン - 4 - オン; (S) -3-(2-2){2-[6-(2-メチルーピベリジン-1-イルメチ ル) -ピリジン-2-イル]-ビニル}-3H-キナゾ リン-4 ーオン; (S) -3 - (2 - クロローフェニ ル) -2-[2-(6-エトキシメチルーピリジン-2 ーイル)ービニル]ー6ーフルオロー3Hーキナゾリン -4-オン; (S) -3-(2-クロローフェニル) -イルメチル) - ビリジン-2-イル] - ビニル} -6- 10 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドローキナゾ フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-2)[6-(4-メチルーピペリジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イル]ービニル}-3H-キナゾリン- $4-3\pi$; (S) $-6-7\pi$ ルービリジン-2-イル)-ビニル]-3-o-トリル 2-(2-ビリジン-2-イルービニル)-3-0-ト リル-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-フル オロー3-(2-フルオローフェニル)-2-(2-ピ 20 オロー3H~キナゾリン-4-オン;(S)-2-(2 リジン-2-イルービニル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロローフェニル) -6-メ チル-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H ーキナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロロー フェニル) -2-[2-(6-ジメチルアミノメチルー ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H -キナゾリン-4-オン; (S) -6-フルオロ-3-(2-フルオローフェニル) -2-[2-(6-メチル -ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン -4-オン;(S)-3-(2-クロローフェニル)- 30 ル;(S)-2-[2-(6-クロロー4-オキソー3 2-[2-(6-{[2-ジメチルアミノ-エチル)-メチルーアミノ]ーメチル}ピリジン-2-イル)ービ ニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロ -2-[2-(6-ヒドロキシメチルーピリジン-2-イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -酢酸6 - {2-[3-(2-クロローフェニ ル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル]-ピリジン-2-イ ルメチルエステル: $(S) - 6 - \{2 - [3 - (2 - 7)] + (2 - 7)\}$ 40 [2 - (6 - 7)] 47 [2 - (6 - 7)] 47 [2 - 7] 47 [2 - 7] 47 [2 - 7] 47 [2 - 7] 47 [2 - 7] 47 [2 - 7] 47 [2 - 7] 47 [2 - 7] 47 [2 - 7] 47 [2 - 7] 47 [2 - 7] 47 [2 - 7] 48 [2 - 7] 49 ロモーフェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4 -ジヒドローキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリ ジン-2-カルボアルデヒド; (S)-3-(2-ブロ モーフェニル) -2-[2-(6-ジエチルアミノメチ ルーピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリ ン-4-オン; (S) -酢酸6-{2-[3-(2-ブ ロモーフェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3、4 ージヒドローキナゾリン-2-イル]ービニル}ーピリ ジン-2-イルメチルエステル; (S) -ジエチルアミ

6-フルオロー4-オキソー3, 4-ジヒドローキナゾ リン-2-イル]ービニル}ービリジン-2-イルメチ ルエステル; (S) - 3 - (2 - クロローフェニル) -2-「2-(6-ジフルオロメチルーピリジン-2-イ ル) -ビニル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン-4 -オン: (S) -3-(2-クロロ-フェニル) -6-フルオロー2ー[2-(6-メトキシーピリジン-2-イル) - ビニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; $(S) - 2 - \{2 - [3 - (2 - \beta \Box \Box - \Im z = \lambda) - (3 - \beta \Box \Box - \Im z = \lambda)\}$ リン-2-イル]ービニル]-6-メチルーニコチノニ FJJU: (S) $-2 - \{2 - [3 - (2 - DDD - Dx)]$ ニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ ーキナゾリン-2-イル] -エチル} -6-メチルーニ コチノニトリル; (S) -3-(2-クロローフェニ ル) -6-フルオロ-2-(2-ピリミジン-2-イル -エチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン; (S) - 3- (2-クロローフェニル) - 2 - [2-(4,6-ジ メチルービリミジンー2ーイル)ービニル]ー6ーフル -[3-(2-2)]-オキソー3, 4-ジヒドローキナゾリン-2-イル] $- \forall = \bot \cup \{1, 1\} - \exists = 1$ ロローフェニル) -6-フルオロ-2-(2-{6-[(3-メチルーブチルアミノ)-メチル]ービリジン ン; (S) -2-{2-[3-(2-クロローフェニ ル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロー キナゾリン-2-イル]-エチル}-ニコチノニトリ -0-トリル-3, 4-ジヒドローキナゾリン-2-イ ル) -ビニル] -ベンゾニトリル; (S) -2- [2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー4-オキソー3,4ージヒドローキナゾリン-2ーイル]ー (6-ヒドロキシメチルーピリジン-2-イル)ービニ $[\mu] - 3H - キナゾリン - 4 - オン; および、(S) - 1$ 3~(2-クロローフェニル)-6~フルオロー2~ 2-イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン; (B) $(S) - 6 - 7 \mu d - 2 - [2 - (2 - 7 \mu d)]$ オローフェニル)ービニル]ー3ー(2-メチルーピリ ジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-2-{2-「6-フルオロ-3-(2-メチル ーピリジン-3-イル)-4-オキソー3,4ージヒド ローキナゾリン-2-イル]ービニル}ーベンゾニトリ ν ; (S) $-2 - \{2 - [6 - 7 \nu + 10 - 3 - (2 - 4)\}$ チルピリジン-3-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒ ノー酢酸6-{2-[3-(2-クロローフェニル)- 50 ドロキナゾリン-2-イル]ービニル}ーベンゾニトリ

 $\nu: (S) - 2 - \{2 - \{3 - (2 - 7 \mu \mu - \mu \mu) \}$ $-3-4\mu$) $-6-7\mu + 4-4+y-3$, 4-9ヒドロキナゾリン-2-イル]ービニル}ーベンゾニト リル; $(S) - 2 - \{2 - [6 - 7 \mu] - 3 - (2 - 6 - 7 \mu] \}$ メチルーピリジンー3ーイル) -4-オキソー3,4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]ービニル}-4-メ チルーベンゾニトリル; $(S) - 2 - \{2 - [3 - (2$ ーメチルービリジン-3-イル)-4-オキソ-3、4 -ジヒドローキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ベン ゾニトリル: (S) - 6 - 7ルオロ-3 - (2 - 3 + 7) 10 ジン-3 - 7ル) - 4 - 7 + 7 - 3. 4 - 7 + 7 + 7 - 7-ピリジン-3-イル)-2-「2-(チアゾール-2 - 1- 1 - 1(S) -6-フルオロ-3-(2-メチルーピリジン-「2-(5-ジエチルアミノメチル-2-フルオローフ ェニル) - ビニル] - 6 - フルオロ-3 - (2 - メチル 20 ン; (S) - 6 - フルオロ-3 - (2 - クロロービリジ -ピリジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オ -5-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)ービニ || || || || -3 - (2 - x + y - y - y - 3 - 4y) - 3 + 4ーキナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロロー ピリジン-3-イル)-2-[2-(2-フルオローフ ェニル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン: (S) - 3 - (2 - クロローピリジン - 3 - イル) - 6-フルオロー2-「2-(6-メチルーフェニルー2-· イル) -ビニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; $(S) - 3 - (2 - \rho \mu \mu - \mu \nu - 3 - 4\mu) - 6$ -フルオロ-2-[2-(フルオロ-フェニル)-ビニ ル] -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-クロ D = 2 - [2 - (2 - 7) + D - 7 + 2) - C - 7-3-(2-メチルーピリジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-クロロ-2-[2-(2-フルオローフェニル) - ビニル] - 3 - (3-メ チルー1-オキシーピリジン-4-イル)-3H-キナ ゾリン-4-オン; (S) -3-{2-(3-(2-ク ロロービリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキ 40 ルオロ-3-(2-クロロービリジン-3-イル)-2 ソー3, 4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]ービニ ル} -ベンズアルデヒド; (S) -3-{2-[3-(2-クロローピリジン-3-イル)-4-オキソー 3, 4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]ービニル ーベンズアルデヒド; (S)-3-(2-クロローピリ ジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-(3-ヒ ドロキシメチルーフェニル) - ビニル] - 3 H - キナゾ リン-4-オン: (S)-3-(2-クロローピリジン $-3-4\mu$) $-2-\{2-[3-(1,4-5)]$

-フェニル]-ビニル}-6-フルオロ-3H-キナゾ リン-4-オン: (S) -3-(2-クロローピリジン $-3-4\mu$) $-6-7\mu$ $10-2-\{2-[3-(4-$ ピロリジン-1-イルーピペリジン-1-イルメチル) -7x=1 -7x=-3-1(-3-1) -6-1(-3-1) -4-1(-3-1) ヒドローキナゾリンー2ーイル]ービニル}ーベンゾニ トリル; $(S) -2 - \{2 - [3 - (2 - クロローピリ$ ナゾリンー2-イル]ービニル}ーベンゾニトリル; (S) -2-[2-(2-フルオローフェニル) -ビニ [n] - 3 - (2 - メチルーピリジン - 3 - イル) - 3 H ーキナゾリン-4-オン: (S)-3-(2-クロロー ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-ヒド ロキシーフェニル) - ビニル] - 3 H - キナゾリン- 4 -オン; (S) -6-フルオロ-3-(2-メチルーピ リジン-3-イル)-2-[2-(2-メチルーチアゾ ールー4-イルーエチル]-3H-キナゾリン-4-オ ン-3-イル)-2-「2-(2-ジメチルアミノーメ チルチアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾ リン-4-オン; (S) -2-[2-(5-ジエチルア ミノメチルー2-フルオローフェニル) - ビニル] - 6 -フルオロ-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; (S) - 4 - ジエチル アミノメチルー2ー{2-[6-フルオロー3-(4-メチルーピリジンー3ーイル) -4-オキソー3,4-ジヒドローキナゾリンー2ーイル] ービニル} ーベンゾ 30 ニトリル; (S) -2-[2-(5-ジエチルアミノメ チルー2-フルオローフェニル) -ビニル] -6-フル オロー3-(3-メチルーピラジン-2-イル)-3H $-++yy_0 - 4 - 4y_1$; (S) $-6 - 7y_1 + y_2 - 3 - 4y_1 - 4y_2$ -ジメチルアミノ-メチルチアゾール-4-イル)ービ ニル] -3H-キナゾリン-4-オン;(S)-6-フ ルオロ-3-(2-メチルーピリジン-3-イル)-2 - [2-(2-メチルーオキサゾール-4-イル)ービ [-3H-++yy] - 4-4y; (S) - 6-7- [2-(チアゾール-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-フルオロ-3-(4-メチルーピリジン-3-イル)-2-[2-(4 -メチル-チアゾール-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン;(S)-3-(2-クロローピ リジン-3-イル) -6-フルオロ-2-[2-(2-ヒドロキシーフェニル)ービニル]ー3Hーキナゾリン -4-オン; および、(S) -6-7ルオロ-2-[2]- (2-フルオロ-5-ピロリジン-1-イルメチルー 8-アザースピロ[4,5]デセン-8-イルメチル) 50 フェニル)-エチル]-3-(2-メチル-ピリジン-

 $3-4\mu$) -3H-++yyy-4-xy; (C) 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ -2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キ ナゾリン-4-オン;3-(2-ブロモ-フェニル)-2 - (2 - U) = 2 - (1) - 2 - (1) - 3H - 4Tゾリンー4ーオン;6ークロロー2ー(2ービリジンー ン-4-4ン; 3-(2-2)ロロ-7ェニル) -2[2-(6-メチルーピリジン-2-イル)ービニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; 6 - クロロ - 2 - [2 10 ミノメチルーピリジン - 2 - イル) - ビニル] - 6 - フ (6-メチルーピリジン-2-イル)~ビニル]-3 -o-hyn-3H-++yyy-4-+y;3-(2)-クロローフェニル) -6-フルオロ-2-(2-ピリ ジン-2-イル-エチル)-3H-キナゾリン-4-オ ン: $6 - \{2 - [3 - (2 -) \Box \Box \Box \Box \Box \Box \bot \bot) - 6 - [3 - (2 -) \Box \Box \Box \Box \Box \Box \bot \bot]$ フルオロー4ーオキソー3,4ージヒドローキナゾリン -2-イル]-ビニル}~ビリジン-2-カルボアルデ ヒド;3~(2-クロローフェニル)-6-フルオロー 2-[2-(6-メチルアミノメチルーピリジン-2-イル) - ビニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; N - 20 ルオロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリンー 2-イル]-ビニル}-ピリジン-2-イルメチル)-N-メチル-アセトアミド;3-(2-クロロ-フェニ ル) -2-「2-(4-ジエチルアミノメチルーピリジ ン-2-イル)ービニル]-6-フルオロ-3H-キナ ゾリン-4-オン;6-{2-[3-(2-クロローフ ェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒド ローキナゾリン-2-イル]ービニル}ーピリジン-2 ーカルボニトリル;3-(2-フルオローフェニル)- 30 ボン酸(3-フェニルカルバモイルーフェニル)-アミ ーフルオロー2ー(2ーピリジン-2-イルービニル) -3H-キナゾリン-4-オン:3-(4-ブロモ-2 -クロローフェニル) -6-フルオロ-2-(2-ビリ ジン-2-イルービニル)-3H-キナゾリン-4-オ ン; 3-(2-0)ロローフェニル) -2-[2-(6-1)]ジエチルアミノメチルーピリジン-2-イル)ービニ μ] $-3H-キナゾリン-4-オン; N-(6-{2-$ [3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー4- 40 チルアミノーエチル)ーメチルーアミノ]ーメチル}ー オキソー3. 4ージヒドローキナゾリンー2ーイル]ー ビニル - ピリジン - 2 - イルーメチル) - N - エチル - アセトアミド; 3 - (2 - クロローフェニル) - 6 -フルオロー2-[2-(6-フルオロメチルービリジン ン;3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ-2 [2-(6-ピロリジン-1-イルメチルーピリジン **-2-イル)-エチル]-3H-キナゾリン-4-オ** ン;3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(6

メチル とリジン-2-イル ービニル]-6-フルオ ロ-3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-クロロ-ロピルアミノーメチル)ーピリジン-2-イル]ービニ -7x=1) -6-7x=1メチルピペリジン-1-イルメチル)-ビリジン-2-(2-2)ルオロ-3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロ ローフェニル) -2-[2-(6-エトキシメチルーピ リジン-2-イル)ービニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロ-フェニル) $-2 - \{2 - [6 - (2, 5 - \mathcal{Y} + \mathcal{Y} - \mathcal{Y}$ - イルメチル) - ピリジン-2-イル] - ビニル) - 6 クロローフェニル) -6-フルオロ-2- (2-[6-(4-メチルーピペリジン-1-イルメチル)ーピリジ ン-2-イル]ービニル}-3H-キナゾリン-4-オ ン:6-ブロモ-2-[2-(6-メチルーピリジンー 2-イル)-ビニル]-3-o-トリル-3H-キナゾ リン-4-オン:6-ブロモ-2-(2-ピリジン-2 -イルービニル)-3-o-トリル-3H-キナゾリン -4-オン;6-フルオロ-3-(2-フルオロ-フェ ニル)-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3 メチルー[1.3]ジオキソラン-2-イル)-2-オ キソー2、3ージヒドロー1H-インドールー3ーカル ド:3-(2-クロローフェニル)-6-メチルー2-(2-ピリジン-2-イルービニル)-3H-キナゾリ [2-(6-ジメチルアミノメチルーピリジン-2-イ ル) -ビニル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン-4 -オン;6-フルオロー3-(2-フルオローフェニ ル)-2-[2-(6-メチル-ピリジン-2-イル) -ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロローフェニル) -2-[2-(6-{[(2-ジメ ピリジン-2-イル) -ビニル] -6-フルオロ-3H ーキナゾリンー4ーオン;3-(2-クロローフェニ (1,1) (1,ルーピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリ ェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒド ローキナゾリン-2-イル]ービニル}ーピリジン-2 -1-フェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジ {「エチルー(2-ヒドロキシーエチル)ーアミノ!ー 50 ヒドローキナゾリンー2ーイル]ービニル}ーピリジン

-2-カルボアルデヒド:3-(2-ブロモ-フェニ ル) -2-「2-(6-ジエチルアミノメチルーピリジ ン-2-イル)ービニル]ー6-フルオロ-3H-キナ ゾリン-4-オン:3-(2-ブロモ-フェニル)-2 [2-(6-ジエチルアミノメチルーピリジン-2-| (1,1) - $6 - \{2 - [3 - (2 - 704 - 714$ オロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリンー2 ーイル]ービニル}ーピリジンー2ーイルメチルエステ [2-(6-メトキシメチルーピリジン-2-イル) ービニル]-3H-キナゾリン-4-オン;ジエチルア $ミノ-酢酸6-{2-[3-(2-クロローフェニル)}$ '-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドローキナ ゾリン-2-イル]ービニル]ーピリジン-2-イルメ チルエステル:6-フルオロ-3-(2-メチルーピリ ジン-3-イル)-2-[2-(2-メチルーチアゾー ルー4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オ ン; 3 - (2 - プロモーフェニル) - 6 - フルオロ-2ー [2-(6-ヒドロキシメチルーピリジン-2-イ ル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン; およ び、3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2 [2-(6-ピロリジン-1-イルメチルーピリジン ン;

(D) 6-クロロ-3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-ヒドロキシ-2-(6-メチルーピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; $2 - \{2 - [3 - (2 - \beta \alpha \alpha - \beta \alpha - \beta$ ソー3, 4-ジヒドローキナゾリンー2-イル]-1- 30 $\{2-[3-(2-$ クロロービリジンー3-イル)-4ヒドロキシービニル}ーニコチノニトリル;2-{2-[3-(2-クロローピリジン-3-イル)-6-フル オロー4ーオキソー3,4ージヒドローキナゾリンー2 ーイル] -1-ヒドロキシービニル} -ニコチノニトリ ル;2-{2-[6-クロロ-3-(2-メチルーフェ ニル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル}-ニコチノニト ージエチルアミノメチルーフェニル) -2-ヒドロキシ ン;3-(2-2)ロローフェニル)-6-7ルオロー2 -[2-(3-llu)] = -[2-ル) -2-ヒドロキシーエチル] -3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロービリジン-3-イル)-2 - [2 - (3 - i)x + i) - [22-ヒドロキシーエチル] -6-フルオロ-3H-キナ ゾリン-4-オン;2-[2-(3-ジエチルアミノメ チルーフェニル) -2-ヒドロキシーエチル] -6-フ ルオロー3-(2-フルオローフェニル)-3H-キナ

チルーフェニル) -2-ヒドロキシ-エチル] -3-(2-フルオローフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン;2-{2-[3-(2-クロロービリジン-3-イル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ ーキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル} -6-メチルーニコチノニトリル;2-{2-[3-ドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニ **ル**} -6-メチルーニコチノニトリル;2-{2-[6 -クロロ-3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ -3,4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒ ドロキシービニル - 6 - メチルーニコチノニトリル: $2 - \{2 - [3 - (2 - \beta - 1) - 6 - 7)\}$ オロー4ーオキソー3,4ージヒドローキナゾリンー2 -イル]-1-ヒドロキシービニル}-6-フルオロー ニコチノニトリル:2-{2-[3-(2-クロローフ ェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒド ローキナゾリンー2ーイル]-1-ヒドロキシービニ **ル**} -4-フルオローベンゾニトリル;2-{2-[3] ソー3、4ージヒドローキナゾリンー2ーイル]ー1ー・ ヒドロキシービニル } - 4 - メチルーベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-クロローフェニル)-4-オキ ソー3,4-ジヒドローチエノ[3.2-d]ピリミジ ン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル}-6-メチ ルーニコチノニトリル; $2 - \{2 - [3 - (2 - 3)]\}$ ーフェニル) -4-オキソー3、4-ジヒドローチエノ [3.2-d] $\forall y \in \mathbb{Z} \cup \{-2-4n\}$ -1-tシービニル - 6 - メチルーニコチノニトリル: 2 -ーオキソー3, 4 - ジヒドローチエノ[3.2-d]ピ リミジン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル}-4 $-メチルーベンゾニトリル;2-{2-[3-(2-ク)]}$ ロローフェニル)ー4ーオキソー3、4ージヒドローチ エノ[3.2-d] ビリミジン-2-イル] -1-ヒド ロキシービニル } - 4 - フルオローベンゾニトリル; 2 $-\{2-[3-(2-7)] + (2-7) + (2-7$ ソー3, 4ージヒドローチエノ[3.2-d] ビリミジ ン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル}-4-メチ フェニル) -4-オキソー3, 4-ジヒドローチエノ [3.2-d] ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキ シービニル > ーベンゾニトリル; および、2 - {2-[3-(2-クロロービリジン-3-イル)-4-オキ ソー3, 4-ジヒドローチエノ[3, 2-d]ピリミジ ン-2-イル] -1-ヒドロキシービニル} -ベンゾニ トリル;3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ -2-[2-ヒドロキシ-2-(2-メチルーチアゾー ルー4ーイル)ービニル]-3H-キナゾリン-4-オ ゾリン-4-オン:2-[2-(3-ジエチルアミノメ 50 ン:3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2

- [2-ヒドロキシ-2-(6-メチルーピリジン-2 ーイル) ービニル] -3H-キナゾリン-4-オン:2 - {2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フルオ ロー4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イル】-1-ヒドロキシービニル}-6-メチルーニコ $FJ = \{2 - [3 - (2 - DDDD - Dx - 2)\}$ ル) -6-フルオロ-4-オキソ-3.4-ジヒドロー キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル}-ニコチノニトリル; 2-{2-[3-(2-クロローフ $x=\mu$) $-6-7\mu$ +10-4-4 +10-4 +1ローキナゾリンー2ーイル]ー1ーヒドロキシービニ -ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソー 3. 4-ジヒドローキナゾリンー2ーイル]-1-ヒド ロキシービニル } - 6 - メチルーニコチノニトリル: 3 -(2-2)ーヒドロキシー2ーピリジン-2-イルービニル)-3 $H-++yy_1 - 4 - 4 - 4 - 12 - [6 - 7 - 7 - 7 - 7]$ -3-(2-メチルーピリジン-3-イル)-4-オキ y-3, 4-y = y-2ヒドロキシービニル ーベンゾニトリル; 2-{2-オロー4ーオキソー3.4ージヒドローキナゾリンー2 - イル] - 1 - ヒドロキシービニル} - ベンゾニトリ ル;および、3-(2-クロローフェニル)-6-フル オロ-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-2-ヒ ドロキシーエチル]-3H-キナゾリン-4-オン;3 - (2-クロローフェニル) - 2 - [2-(6-ジエチ ルアミノメチル) -ピリジン-2-イル-2-ヒドロキ シービニル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン-4- 30 3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル] -ア オン;

(E) 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ -2-[(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-3 メチルーフェニル) -2-「(ピリジン-2-イルメチ μ) - 7 > 1 - 3 H - + ナゾリン - 4 - オン; 3 -(2-pqqq-px=n)-6-pntqq-2-[(2一フルオロフェニルーメチル)ーアミノ]ー3Hーキナ ゾリン-4-オン;3-(2-クロロ-フェニル)-2 -[(2-2)r/2z=2u-3+u)-r=2]-6-40フルオロー3Hーキナゾリンー4ーオン;3-(2-ク ロローフェニル) -2-[(6-ジエチルアミノメチル ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-6-フルオロ -3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロ-フ ェニル)-6-フルオロ-2-[(6-ピロリジン-1 ーイルメチルーピリジンー2ーイルメチル)ーアミノ] -3H-++yy--4-+xy; 3-(2-ppp-x)ェニル) -2-[(3-ピロリジン-1-イルメチルー フェニルアミノ)ーメチル]-3H-チエノ[3.2d] ピリミジン-4-オン:3-(2-メチル-フェニ 50 クロローピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-

ル) -2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェ ニルアミノ) -メチル] -3H-チエノ[3.2-d] ピリミジン-4-オン;3-(2-クロローフェニル) -3H-チエノ[3.2-d] ビリミジン-4-オン: 3-(2-2)0 - ピリジン-3-4ル) -2-[(3)ーピロリジンー1ーイルメチルーフェニルアミノ)ーメ チル]-3H-チエノ[3.2-d]ピリミジン-4-オン;2-{[3-(2-クロロービリジン-3-イ -d] ピリミジン-2-イルメチル] -アミノ} -ベン ゾニトリル;3-(2-クロローフェニル)-2-「(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミ ノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4-オン;6-ク ロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ) -メチ [N] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン: 6 - クロロ - 3 -(2-0)0 - (2-0)1 - (3-0)1 -ノメチル-フェニルアミノ) -メチル] -3H-キナゾ ジン-3-イル)-2-[(3-ジェチルアミノメチル -フェニルアミノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4 -オン:6-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルー フェニル) -2-[(3-ジエチルアミノメチル-フェ ニルアミノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4-オ 4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イル メチル] -アミノ} -ベンゾニトリル;2-{「3-(2-メチルーピリジン-3-イル)-4-オキソー ミノ} ーベンゾニトリル; 2ー { [6ーフルオロー3ー (2-x + y - y - z - y) - 4 - y + y - 3, 4 - y + y - 3ドローキナゾリンー2ーイルメチル]ーアミノ}ーニコ -4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イ ルメチル] -アミノ] -ニコチノニトリル; 2- {[3 - (2-クロローピリジン-3-イル)-6-フルオロ -4-オキソー3,4-ジヒドローキナゾリンー2ーイ ルメチル] -アミノ} -ベンゾニトリル; 3 - { [3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロー4-オキソ -3, 4-ジヒドローキナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}ーベンゾニトリル;3-(2-クロローフェニ ル) -2-「(3-ジエチルアミノメチル-フェニルア ミノ) -メチル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン-4 - 3 - (2 - 000ロ-2-(ピリミジン-2-イルアミノメチル)-3H ーキナゾリン-4-オン;3-(2-クロローピリジン -3-イル)-6-フルオロ-2-(m-トリルアミノ

「(6-メチルーピリジン-2-イルアミノ)ーメチ ル]-3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロ -フェニル)-6-フルオロ-2-(ピリジン-2-イ ルアミノメチル) -3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロローピリジン-3-イル)-6-フルオロー 2-「(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルア ミノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4-オン;6-フルオロー3ー(2-メチルーピリジン-3-イル)-2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルア · ミノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4-オン;3- 10 式: (2-0)-フルオロ-ベンジルアミノ) -メチル] - 3 H - キナ ゾリン-4-オン; N-(3-{[3-(2-クロロー フェニル) -6-フルオロ-4-オキソー3、4-ジヒ ドローキナゾリンー2ーイルメチル]ーアミノ}ーフェ ニル)ーアセトアミド:3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロ-2-[(3-ピロリジン-1-イルメ チルーフェニルアミノ) - メチル] - 3H - キナゾリン -4-4x; $2-\{[3-(2-2)qq-7]$ 6-フルオロー4-オキソー3, 4-ジヒドローキナゾ リン-2-イルメチル]-アミノ}ニコチノニトリル; 3-(2-クロローピリジン-3-イル)-6-フルオ ロー2-[(2-フルオローフェニルアミノ)-メチ ル] -3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ -フェニル)-6-フルオロ-2-[(2-フルオロ-フェニルアミノ)ーメチル]-3H-キナゾリン-4-オン;および、3-(2-クロローフェニル)-6-フ ルオロー2ー[(6-メチルーピリジン-2-イルアミ (1) (1) (1) (2) (3) (3) (3) (4)に、

13

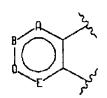
(F) 式: [{t1]

[式中、V、X、YおよびZは、全て炭素であるか、ま たは、それらのうちの1つが窒素であり、かつ、その他 が炭素であり; R¹、R²、R³、R¹およびR¹の各々 が、独立に、水素、ハロゲン、(C1-C6)アルキル、 トリフルオロメチル、シアノ、(C, -C。) アルコキ

(C,-C,) アルキルから選択されるが、ただし、 (a) V、XおよびZが炭素である時、R¹がR¹と同一 であることはできず; (b) R'およびR'の少なくとも 1つは、水素以外である必要があり: (c) V、X、Y またはZが窒素である時、それぞれ、R'、R'、R'ま たはR'は、存在せず:環Aが、縮合へテロ芳香族環で あり、該ヘテロ芳香族環が5員環ヘテロ芳香族環または 6員環へテロ芳香族環であり、その6員環へテロ芳香族 環は、二環系の両環に共通な炭素原子と合わさって、

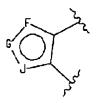
14

[{k2}



を有し、その5員環へテロ芳香族環は、二環系の両環に 共通な炭素原子と合わさって、式:

【化3】



を有し、前記環の位置 "A"、 "B"、 "D" および "E"は、独立に、炭素または窒素から選択することが でき;前記環の位置"F"、"G"および"J"は、独 30 立に、炭素、窒素、酸素または硫黄から選択することが できるが、ただし、(a) "F"、"G" または "J" の2つより多くがヘテロ原子である場合、前記5員環へ テロ芳香族環は、(1,2,3)ートリアゾール、 $(1, 2, 3) - \mathcal{F}$ アジアゾールおよび(1,2,5)-オキサジアゾール からなる群より選択され; (b) "F"、"G"または "」"のうちの2つがヘテロ原子である場合、そのヘテ 口原子の1つのみが、酸素または硫黄であってもよく; 前記縮合へテロ芳香族環は、水素;(Cı-C。)アルキ 40 ル;ハロゲン;トリフルオロメチル;アミノー(C H_2), -; ($C_1 - C_6$) $P \mathcal{L} + \mathcal{L} P = \mathcal{L} - (C H_2)$ $_{n}$ -; $\mathcal{S}(C_{1}$ - $C_{6})$ \mathcal{F} $\mathcal{F$ "-; (C₁-C₆) アルコキシ; ヒドロキシ (C₁- C_6) PN+N; (C_1-C_6) $PN+N-O-(C_1-C_6)$ 6) アルキルー; -CN; (C1-C6) アルキル-CO $-O-(C_1-C_6)$ $PN+N-;(C_1-C_6)$ PN+N $-O-CO-O(C_1-C_6)$ $PN+N; (C_1-C_6)$ Pルキル-CO-O-; ヒドロキシ; -NO;; R15-C $(=0) - ; R^{15} - O - C (=0) - ; \mathcal{V} (C_1 - C_5)$ シ、(C₁-C₆)アルキルチオおよびC(=O)-O- 50 アルキル-N-C(=O)-;(C₁-C₇)シクロアル

キルおよび R^{15} -NH-C (=O) -;ならびに、ハロ、(C_1 - C_6)アルキル、-CNまたは-CF;で任意に置換されたフェニルより選択される置換基と追加の結合を形成することのできる炭素または窒素のいずれか上を、任意に、独立に、置換されていてもよく; R^{5} は、式 Ph^{1} で表されるフェニルまたは5員環へテロ環もしくは6員環へテロ環であり、その6員環へテロ環は、式:

15

[化4]

[式中、"N"は、窒素である。]を有し、前記環の位置"K"、"L" および"M"は、独立に、炭素または窒素から選択されてもよく、ただし、"K"、"L"または"M"の1つのみが窒素であってもよく;その5員環へテロ環は、式:

[1E5]

を有し、前記環の位置 "P"、 "Q" および "T" は、独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄より選択されてもよく、ただし、 "P"、 "Q" または "T"の1つのみが酸素または硫黄であってもよく、 "P"、 "Q" また 30は "T"の少なくとも1つは、ヘテロ原子である必要があり;前記 Ph^1 は、式:

[{t6}

[式中、各 R^{15} は、独立に、水素または(C_1-C_6)アルキルである。]で表される基であり; R^8 、 R^{10} および R^{11} の各々は、独立に、水素;1個~3個のハロゲン原子で任意に置換された(C_1-C_6)アルキル; C_1-C_6)アルキル; C_1-C_6)アルキル・ C_1-C_6)アルキルチオ; に (C_1-C_6) アルコキシ;(C_1-C_6) アルキル・ C_1-C_6) アルキル・ C_1-C_6)アルキル・ C_1-C_6)アル・ C_1-C_6)アルキル・ C_1-C_6)アル

6) アルキルーHN-(C=O)-(CH₂)。-;ジ (C_1-C_5) $P N+N-N-(C=O)-(CH_2)$ 。-; (C,-C,)シクロアルキル-NH-(C=O) $-(CH_2)_{0}-;R^{16}O-(C=O)-(CH_2)_{0}-;$ $(C_1 - C_6) \ P \mathcal{N} + \mathcal{N} - (O = C) - O - (C_1 - C_6)$ $PN+N-;(C_1-C_6)PN+N-O-(O=C) O-(C_1-C_5)-r\nu+\nu-;(C_1-C_5)r\nu+\nu$ $-(O=C)-O-;(C_1-C_6)PN+N-(O=$ C) $-NH-(CH_2), -; H(O=C), -NH-(C$ 10 H_2), -; $(C_1 - C_6) P \mu + \mu - (O = C) - N$ $[(C_1-C_6) P N + N] (CH_2), -; H (O=C)$ $-N-[(C_1-C_6)P\nu+\nu](CH_2),-;EFD$ $+ > ; H - C (= O) - (CH_2), - ; (C_1 - C_6)$ ルキルーC (=O) -; ($C_1 - C_6$) アルキルーO - C $(=0) - ; R^{15} - (CH_2), -O - C (=0) - ; T$ $> 1 - (CH_2)_{\mathfrak{o}} - ; EFD + 2 - (C_1 - C_6)$ $> 1 + 2 - (C_1 - C_6)$ $\mathcal{N}-$; (C_1-C_6) $\mathcal{P}\mathcal{N}+\mathcal{N}-O (C_1-C_6)$ $\mathcal{P}\mathcal{N}+$ ルー;および、シアノから選択され; R¹ および R13の各々は、独立に、水素; 1個~3個のハロゲン原 20 子で任意に置換された(C₁-C₆)アルキル;ハロゲ ン; CF,; 1個~3個のハロゲン原子で任意に置換さ $nc(C_1-C_6)$ $pundent (C_1-C_6)$ pundent Fオ; $R^{16}O - (CH_2)_{\bullet} - ; (C_1 - C_{\bullet})$ アルキル-N H-(CH₁),-;ジ(C₁-C₆)アルキル-N-(C $_{2})_{p}-;H_{2}N-(C=O)-(CH_{2})_{p}-;(C_{1}-C$ _δ) アルキルーΗΝ- (C=O) - (CH₂)。- ; ジ $(C_1 - C_6) \gamma \nu + \nu - N - (C = O) - (CH_2)$ $-(CH_2)_p - ; R^{16}O - (C=O) - (CH_2)_p - ;$ (C_1-C_6) T ν + ν -(O=C) -O- (C_1-C_6) $PN+N-;(C_1-C_6)PN+N-O-(O=C) O-(C_1-C_6)-P\nu+\nu-;(C_1-C_6)P\nu+\nu$ - (O=C) -O-; (C₁-C₆) アルキル- (O= C) $-NH-(CH_2)_{\circ}-:H(O=C)-NH-(C$ H_{2}), -; (C₁-C₅) PN+N-(O=C)-N $[(C_1 - C_5) r \mu + \mu] (CH_2)_s; H(O=C) N-[(C_1-C_6)P\nu+\nu](CH_2)_{0}-;EF\Gamma+$ シ; H-C (=0) - (CH_2) $_{0}-$; (C_1-C_6) アル 40 キル-C (=O) -; (C₁-C₆) アルキル-O-C $(=0) - ; R^{15} - (CH_1)_p - O - C (=0) - ; T$ $> 1 - (CH_1)_{\mathfrak{p}} - ; EFD + 2 - (C_1 - C_5) P \mu +$ N-; (C_1-C_6) $PN+N-O-(C_1-C_6)$ PN+ルー; -CHO; および、シアノから選択され; 各R¹¹ は、独立に、水素またはハロゲンであり;各R16は、独 立に、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アル $+\nu$ - (C=O) - 、(C₁-C₆) ν - ν - O - (C $= 0) - (C_1 - C_6) P \mu + \mu - NH - (C = 0) -$ または $\mathcal{C}_1 - \mathcal{C}_6$) アルキル-N-(C=O) -であ

·ロゲン、トリフルオロメチル、-CHOまたは(C1-C。) アルコキシであり; nは、0~3の整数であり; pは、0~3の整数であり;点線で表した結合は、任意 の二重結合であるが;ただし、R11が水素である時、R 13 および R14 の 1 つは、水素以外である。] で表される アトロプ異性体; であると定義される方法。

【請求項2】 前記ドーパミンアゴニスト療法が、L-ドーパの投与または末梢ドーパデカルボキシラーゼの阻 害剤と組み合わせたL-ドーパの投与を含む処置であ る、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 前記末梢ドーパデカルボキシラーゼの阻 害剤がカルビドーパまたはベンゼルアジドである、請求 項2に記載の方法。

【請求項4】 前記化合物が、群(A)の化合物または その薬学的に許容可能な塩である、請求項2に記載の方

【請求項5】 前記化合物が、群(B)の化合物または その薬学的に許容可能な塩である、請求項2に記載の方 法。

付随するジスケネジーを処置する方法であって、前記哺 乳動物に、群(A)、(B)、(C)、(D)、

(E)、もしくは (F) の内に入る化合物、または、前 記薬学的に許容可能な塩のAMPAレセプター拮抗有効 量を前記哺乳動物に投与することを含み、群(A)、

(B)、(C)、(D)、(E)および(F)が、以下 のように:

「2-(5-ジエチルアミノメチル-2-フルオローフ ェニル) - ビニル] - 6 - フルオロ- 3 H - キナゾリン 30 - {2-[3-(2-クロロ-フェニル) - 6-フルオ 2-「2-(6-ジエチルアミノメチルーピリジン-2 ーイル)ービニル]ー6ーフルオロー3Hーキナゾリン -4-4); (S) -3-(2-2)2-[2-(4-ジエチルアミノメチルーピリジン-2 ーイル)ービニル]ー6ーフルオロー3Hーキナゾリン -4-オン; (S)-3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(6-エチルアミノメチルーピリジン-2-イル) -ビニル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン- $4-4\nu$; (S) -3-(2-704-712)-2 40 - [2-(6-ジェチルアミノメチルーピリジン-2-イル) -ビニル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロローフェニル) -6 -フルオロ-2-[2-(6-メトキシメチルービリジ ン-2-イル)ービニル]-3H-キナゾリン-4-オ ン; (S) -3-(2-クロローフェニル) -6-フル オロー2ー[2-(4-メチルービリミジン-2-イ (S) ル) - (C - A) = (C - A) = (C - A)-3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ-2-{2-[6-イソプロビルアミノーメチル)ビリジンー 50 イルービニル)-3H-キナゾリン-4-オン;(S)

18 2-4ル] - x チル} - 3 H - キナゾリン - 4 - オン;(S) -6-フルオロ-2-「2-(2-メチルーチア ゾールー4ーイル)ービニル]ー3ー(2ーメチルーフ ェニル) -3H - キナゾリン -4 - オン; (S) -3 -(2-0)(2-メチルーチアゾール-4-イル)-ビニル]-3 H-++yy=-4-4y; (S) -2-[2-[2-ジメチルアミノメチルーチアゾールー4ーイル)ービニ 10 -3H-++yy-4-4y; (S) -3-(2-y)ロモーフェニル) -6-フルオロ-2-「2-(2-メ チルーチアゾールー4ーイル)ービニル]ー3Hーキナ yyy - 4 - 4yy: (S) -3 - (2 - 2ppp - 2yx)ル) -2-[2-(2-メチルーチアゾール-4-イ μ) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-イルービニル)-3H-キナゾリ -2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キ 【請求項6】 哺乳動物のドーパミンアゴニスト療法に 20 ナゾリン-4-オン; (S)-6-クロロ-2-(2-ピリジン-2-イルービニル)-3-o-トリル-3H $-++yy_0 - 4 - 4y_1$; (S) $-3 - (2 - 2y_0 - 2y_0)$ フェニル) -2-[2-(6-メチルーピリジン-2-| (1, 1) -(S) -6-クロロ-2-[2-(6-メチルーピリジ ン-2-イル) -ビニル] -3-o-トリル-3H-キ ナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロローフェ ニル) -6-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-イル ロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリンー2ー イル]ービニル}ーピリジン-2-カルボアルデヒド: (S) -3-(2-クロロ-フェニル) -6-フルオロ ーイル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン: $(S) - N - (6 - \{2 - [3 - (2 - \beta p p p - 7) + 2 - (2 - \beta p p p p - 7) \}$ ル) -6-フルオロ-4-オキソ-3、4-ジヒドロー キナゾリン-2-イル]ービニル}ーピリジン-2-イ ルメチル)-N-メチル-アセトアミド;(S)-6-{2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ -4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イ ル]ービニル}ーピリジン-2-カルボニトリル; $(S) - N - (6 - \{2 - [3 - (2 - \beta \mu \mu - 2 + 3)])$ ル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロー キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ピリジン-2-カ ルボニトリル; (S) -3-(2-フルオロ-フェニ ν) -2-(2-ビリジン-2-イルービニル) -3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-ブロモ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-

-3-(4-ブロモ-2-クロロ-フェニル)-6-フ ルオロー2-(2-ピリジン-2-イルービニル)-3 ーフェニル) -2-[2-(6-ジェチルアミノメチル ーピリジン-2-イル)ービニル]-3H-キナゾリン $-4-4\nu$; (S) $-6-\{2-[3-(2-2)]$ フェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒ ドローキナゾリンー2ーイル]ービニル}ーピリジンー 2-イルメチル) - N-エチル-アセトアミド; (S) -3-(2-2) -3-(2-2) -3-(2-2) -3-(2-2) -3-(2-2) -3-(2-2) -3-(2-2) -3-(2-2) -3-(2-2)「2-(6-フルオロメチルーピリジン-2-イル)-(2-クロローフェニル) -6-フルオロ-2-[2-(6-ビロリジン-1-イルメチルーピリジン-2-イ -3-(2-2)【[エチルー(2-ヒドロキシーエチル)-アミノ]-メチル}ーピリジンー2ーイル)ービニル]ー6ーフル -クロローフェニル) -6 -フルオロ-2 - {2 - [6 20 ン-2 - イルメチルエステル; (S) -ジエチルアミノ - (イソプロピルアミノーメチル) - ピリジン-2-イ $[\mu]$ -ビニル[-3H-+ナゾリン-4-オン; (S)]-3-(2-2) ${2 - [6 - (2 - 3 + 1) - 2] + (2 - 1 - 1) + (2 - 1)}$ ル) -ビリジン-2-イル]-ビニル}-3H-キナゾ リン-4-オン; (S) -3- (2-クロロ-フェニ ν) -2-[2-(6-エトキシメチルーピリジン-2]-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン -4-オン; (S) -3-(2-クロローフェニル) - $2 - \{2 - [6 - (2, 5 -) \cup F - \cup F$ イルメチル) ーピリジン-2-イル] ービニル} -6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-[6-(4-メチルーピペリジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イル | ービニル | -3H-キナゾリン- $4-x^2$; (S) $-6-y^2$ 0 $-2-[2-(6-x^2)$ ルーピリジン-2-イル)ービニル]-3-o-トリル -3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-ブロモー 2-(2-ピリジン-2-イルービニル)-3-0-ト リルー3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-フル 40 メチルーピリミジン-2-イル) ービニル} -6-フル . オロー3-(2-フルオローフェニル)-2-(2-ビ リジン-2-イルービニル)-3H-キナゾリン-4-オン: (S) - 3 - (2 - クロローフェニル) - 6 - メ チル-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H -キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-ジメチルアミノメチルービリジン-2-イル)ービニル]-6-フルオロ-3H ーキナゾリン-4-オン; (S) -6-フルオロ-3-(2-7)(2-7)(6-3)(6-3)(1)(1)(1)(2-7)(1)(1)(1)(2-7)(1)(1)(2-7)(1)(2-7)(1)(2-7)(1)(2-7)(1)(2-7)(1)(2-7)ーピリジン-2-イル)ービニル]ーキナゾリン-4- 50 キナゾリン-2-イル]ーエチル}ーニコチノニトリ

オン; (S) - 3 - (2 - クロローフェニル) - 2 - $[2-(6-\{[(2-i)x+i)x+i)x+i)]$ チルーアミノ]ーメチル}ーピリジンー2ーイル)ービ [-1] [-6] [-3] [-4] [-4] [-4] [-4] [-4] [-4] $(S) - 3 - (2 - \rho \mu \mu - \nu \mu - \mu \mu -$ -2-[2-(6-ヒドロキシメチルーピリジン-2-イル) -ビニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン: (S) -酢酸6 - {2-[3-(2-クロローフェニ ル) -6-フルオロー4-オキソー3, 4-ジヒドロー ルメチルエステル: $(S) - 6 - \{2 - [3 - (2 - 7)]\}$ ロモーフェニル) -6-クロロ-4-オキソ-3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]ービニル}ービリジ ン-2-カルボアルデヒド; (S)-3-(2-ブロモ -フェニル) -2-[2-(6-ジメチルアミノメチル -ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン -4-オン: (S) -酢酸6- (2-[3-(2-ブロ モーフェニル) -6-フルオロ-4-オキソー3, 4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-ビニル}ーピリジ -酢酸 $6-\{2-[3-(2-クロローフェニル)-6$ ーフルオロー4ーオキソー3,4ージヒドローキナゾリ ン-2-イル]-ビニル}-ピリジン-2-イルメチル、 x = x + x + y = x +「2-(6-ジフルオロメチルーピリジン-2-イ ル) -ビニル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン-4 $- \pm \lambda$; (S) $- 3 - (2 - \beta \mu \mu - \nu \mu - \nu$ フルオロー2-[2-(6-メトキシービリジン-2-イル) - ビニル] - 3 H - キナゾリン- 4 - オン; (S) -2-{2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾ リン-2-イル]ービニル}-6-メチル-ニコチノニ トリル: (S) ~2 ~ {2 ~ [3 ~ (2 ~ クロローフェ ニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ ーキナゾリン-2-イル]-エチル}-6-メチルーニ コチノニトリル; (S) -3-(2-クロローフェニ ル) -6-フルオロ-2-(2-ビリミジン-2-イル -エチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン; (S) - 3- (2-クロローフェニル) - 2 - [2-(4,6-ジ -[3-(2-2)]ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリンー2ーイル] $- \forall = \exists u \} - \exists \exists f = \exists f =$ ロローフェニル) -6-フルオロー2-(2-(6-[(3-メチルーブチルアミノ)-メチル]-ピリジン -2-1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 ν ; (S) $-2 - \{2 - [3 - (2 - \beta \mu \mu - \nu)] - 2 - [3 - (2 - \beta \mu \mu - \nu)] - 2 - [3 - (2 - \beta \mu \mu - \nu)] - 2 - [3 - (2 - \beta \mu \mu - \nu)] - 2 - [3 - (2 - \beta \mu \mu - \nu)] - 2 - [3 - (2 - \beta \mu \mu - \nu)] - 2 - [3 - (2 - \beta \mu \mu - \nu)] - 2 - [3 - (2 - \beta \mu \mu - \nu)] - 2 - [3 - (2 - \beta \mu \mu - \nu)] - 2 - [3 - (2 - \beta \mu \mu - \nu)] - 2 - [3 - (2 - \beta \mu \mu - \nu)] - 2 - [3 - (2 - \beta \mu \mu - \nu)] - 2 - [3 - (2 - \beta \mu \mu - \nu)] - 2 - [3 - (2 - \beta \mu \mu - \nu)] - 2 - [3 - (2 - \beta \mu \mu - \nu)] - 2 - [3 - (2 - \beta \mu \mu - \nu)] - 2 - [3 - (2 - \beta \mu \mu - \nu)] - 2 - [3 - (2 - \beta \mu \mu - \nu)] - 2 - [3 - (2 - \beta \mu \mu - \nu)] - [3 - (2 -$ ル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロー

ル; $(S) - 2 - [2 - (6 - \rho \mu \mu - 4 - 4 + \gamma - 3)]$ - o - トリル-3, 4 - ジヒドローキナゾリン-2-イ ル) -ビニル] -ベンゾニトリル; (S) -2-{2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー4-オキソー3,4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]ー ビニル - 4 - メチルーベンゾニトリル; (S) - 3 -(2-7)ut-7x=u)-6-7ut-2-[2-(6-ヒドロキシメチルーピリジン-2-イル)ービニ ル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; および、(S) - $3 - (2 - \beta D D D - D + \Delta D) - 6 - D + \Delta D - 2 - \Delta D$ 「2-(6-ピロリジン-1-イルメチルーピリジン-2 - 1 (1) - 1 (2) - 1 (3) - 1 (4) - 1 (7) - 1 (8) -(B) $(S) - 6 - 7 \mu d - 2 - [2 - (2 - 7 \mu)]$ オローフェニル)ービニル]ー3-(2-メチルービリ ジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン: . (S) -2-{2-[6-フルオロ-3-(2-メチル ーピリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒド ローキナゾリンー2ーイル]ービニル}ーベンゾニトリ ル: $(S) - 2 - \{2 - \{6 - 7 \} \}$ ロー3 - (2 - 3 + 4)**チルピリジン−3−イル)−4−オキソ−3,4−ジヒ 20 ピリジン−3−イル)−2−{2−[3−(1,4−ジ** ドロキナゾリン-2-イル]ービニル}ーベンゾニトリ ル: $(S) - 2 - \{2 - [3 - (2 - クロロービリジン$ $-3-4\nu$) $-6-7\nu$ 4-4-74-3, 4-5ヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ベンゾニト リル: (S) -2-{2-[6-フルオロ-3-(2-メチルーピリジンー3-イル)-4-オキソー3.4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]ービニル}-4-メ チルーベンゾニトリル; $(S) - 2 - \{2 - [3 - (2$ ーメチルーピリジンー3ーイル)-4-オキソー3.4 ゾニトリル; (S) - 6 - フルオロ - 3 - (2 - メチル ーピリジン-3-イル)-2-[2-(チアゾール-2 - イル) - ビニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; (S) -6-フルオロ-3-(2-メチルーピリジン--イル)-ピニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 6 - フルオロー3 - (2 - メチルーピリジンー。 -イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン; (S) −2 − [2 − (5 − ジエチルアミノメチル −2 − フルオローフェニル)ービニル]ー6ーフルオロー3ー (2-メチルーピリジン-3-イル)-3H-キナゾリ ン-4-オン; (S)-6-フルオロ-2-[2-(2 -フルオロ-5-ピロリジン-1-イルメチル-フェニ ル) -ビニル] -3-(2-メチル-ピリジン-3-イ ル) -3H - キナゾリン -4 - オン; (S) -3 - (2) -クロローピリジン-3-イル)-2-[2-(2-フ ルオローフェニル) ービニル] -3H-キナゾリン-4

ル-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オ ン: (S) - 3 - (2 - クロローピリジン - 3 - イル)-6-フルオロ-2-[2-(フルオロ-フェニル)-ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-クロロー2 - [2 - (2 - フルオローフェニル) ービニ [n] - 3 - (2 - メチルーピリジン - 3 - イル) - 3 H [2-(2-フルオローフェニル) - ビニル] - 3-(3 - x + y - 1 - x + y - y + y + y - 4 - 4y) - 310 $H-++yy_1-4-x_2$; (S) $-3-\{2-(3-$ (2-クロローピリジン-3-イル)-6-フルオロー 4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イ ル] -ビニル $-ベンズアルデヒド; (S) <math>-3-\{2$ - 「3-(2-クロロービリジン-3-イル)-4-オ キソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]ービ ニル - ベンズアルデヒド: (S) - 3 - (2 - クロロ ーピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-(3-ヒドロキシメチルーフェニル)-ビニル]-3H オキサー8-アザースピロ「4.5]デセン-8-イル メチルーフェニル ービニル - 6 - フルオロー3 H -キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロローピ リジン-3-イル)-6-フルオロ-2-{2-[3-(4-ピロリジン-1-イルーピペリジン-1-イルメ チル) -フェニル] -ビニル} -3H-キナゾリン-4 -オン: (S) -2- {2-[3-(2-クロローピリ ジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4 -ジヒドローキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ベン ピリジン-3-イル)-4-オキソ-3、4-ジヒドロ -キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ベンゾニトリ $\nu: (S) - 2 - [2 - (2 - 7) + 7] - 7$ ビニル] -3-(2-メチルーピリジン-3-イル).-ローピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-ヒドロキシーフェニル)ービニル]-3H-キナゾリン $-4-x^{2}$; (S) $-6-y^{2}$ ーピリジンー3ーイル) -2-[2-(メチルーチアゾ ン; (S) - 6 - 7ルオロ-3 - (2 - 7ロロ-ピリジ **ンー3ーイル)-2- [2-(2-ジメチルアミノーメ** チルチアゾールー4ーイル)ービニル]-3H-キナゾ リン-4-オン: (S) -2- [2-(5-ジエチルア ミノメチルー2ーフルオローフェニル)ービニル]ー6 ーフルオロー3-(4-メチルーピリジンー3-イル) $-3H-++yy_0-4-+y_1(S)-4-yx_0+y_1$ r = 1ーメチルーピリジンー3ーイル)-4-オキソー3、4 ル) -6-フルオロ-2-[2-(6-メチル-フェニ 50 -ジヒドローキナゾリン-2-イル] -ビニル) -ベン

ゾニトリル; (S) -2-[2-(5-ジエチルアミノ メチル-2-フルオローフェニル)ービニル]-6-フ ルオロー3-(3-メチルービラジン-2-イル)-3 $H - \pm \tau yyz - 4 - \pm z$; (S) $-6 - \tau zyz - 3$ - (2-メチルーピリジン-3-イル)-2-[2-(2-ジメチルアミノーメチルチアゾール-4-イル) -フルオロ-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル) -2 - [2 - (2 - x + y - x + y - y - y - 4 - 4y)]-フルオロ-3-(2-クロローピリジン-3-イル) -2-[2-(チアゾール-2-イル)-ビニル]-3 $H-++yy_0-4-+y_1$; (S) $-6-yy_1+y_2-3$ - (4-メチルーピリジン-3-イル)-2-[2-H-キナゾリン-4-オン;(S)-3-(2-クロロ(2-ヒドロキシーフェニル)ービニル]ー3Hーキナ ゾリン-4-オン;および、(S)-6-フルオロ-2 $-[2-(2-7)\pi + 1-7]$ $-[2-(2-7)\pi + 1-7]$ $-[2-(2-7)\pi + 1-7]$ $-[2-(2-7)\pi + 1-7]$ チルーフェニル)ーエチル]ー3ー(2ーメチルーピリ ジン-3-4ル)-3H-キナゾリン-4-オン:(C) 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ -2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キ ナゾリン-4-オン;3-(2-ブロモ-フェニル)-2-(2-ピリジン-2-イルービニル)-3H-キナ ゾリン-4-オン:6-クロロ-2-(2-ピリジン-2 - 1 (1) - 3 - 0 - 1 (1) - 3H - 1 (1) ン-4-オン;3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(6-x+y-2+y-2-4y)-y-2-4y] = 30-3H-++yy-4-+y;6-2pp-2-[2]- (6-メチルービリジン-2-イル)ービニル]-3 -o-hyn-3H-+tyy-4-xy; 3-(2)-クロローフェニル) -6-フルオロ-2-(2-ピリ ジン-2-イル-エチル)-3H-キナゾリン-4-オ ン;6-(2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリン -2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-カルボアルデ ヒド;3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン; N- $(6 - \{2 - [3 - (2 - \beta - \mu - \mu - \mu) - 6 - \mu)\}$ ルオロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリンー 2-イル]-ビニル}-ピリジン-2-イルメチル)-ル) -2 - [2 - (4 - ジエチルアミノメチルーピリジ ン-2-イル)ービニル]-6-フルオロ-3H-キナ ゾリン-4-オン:6-{2-[3-(2-クロロ-フ ェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒド

23

-カルボニトリル;3-(2-フルオロ-フェニル)-2 - (2 - ビリジン - 2 - イル - ビニル) - 3 H - キナゾリン-4-オン;3-(2-プロモ-フェニル)-6 ・-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-イルービニル) ークロローフェニル) -6-フルオロ-2-(2-ピリ ジン-2-イルービニル)-3H-キナゾリン-4-オ ン; $3 - (2 - \rho u u - \tau u - \nu) - 2 - [2 - (6 - \tau u)]$ ジエチルアミノメチルーピリジン-2-イル)ービニ -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6 10 ル] -3H-キナゾリン-4-オン; N-(6-{2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー4-オキソー3,4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]ー ビニル } ーピリジンー2ーイルーメチル) - N-エチル ーアセトアミド: 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2ー[2-(6-フルオロメチルーピリジン -2-1ル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン; $3 - (2 - \rho \mu \mu - \nu \mu - \nu$ - 「2-(6-ピロリジン-1-イルメチルーピリジン -2-1(1) -2+1(1) -3H-1(1) -3H-1(1) {[エチルー(2-ヒドロキシーエチル)ーアミノ]ー メチル】ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオ ロー3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロー フェニル) -6-フルオロ-2-{2-[6-(イソプ ロピルアミノーメチル)ーピリジン-2-イル]ービニ μ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; 3 - (2 - クロロ -フェニル) -6-フルオロ-2-{2-「6-(2-メチルピペリジンー1-イルメチル) - ピリジン-2-イル] ービニル} -3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロ-フェニル) -2-[2-(6-エチルア ミノメチルーピリジンー2ーイル)ービニル]ー6ーフ ルオロー3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-クロ ローフェニル) -2-「2-(6-エトキシメチルーピ リジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-クロロ-フェニル) -2-{2-[6-(2,5-ジヒドローピロール-1 - イルメチル) - ピリジン-2-イル] - ビニル} - 6 -フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロ-2-{2-[6-(4-メチルーピペリジン-1-イルメチル)-ピリジ ン-2-イル]-ビニル}-3H-キナゾリン-4-オ ン;6-ブロモ-2-[2-(6-メチルーピリジンー 2-イル)-ビニル]-3-o-トリル-3H-キナゾ リン-4-オン;6-ブロモ-2-(2-ピリジン-2 **ーイルービニル)−3−ο−トリル−3H−キナゾリン** -4-オン;6-フルオロ-3-(2-フルオロ-フェ $(2-1)^{2} - (2-1$ H-キナゾリン-4-オン;1-ベンジル-5-(2-メチルー[1.3]ジオキソラン-2-イル)-2-オ ローキナゾリン-2-イル]ービニル}ーピリジン-2 50 キソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-カル

ボン酸(3-フェニルカルバモイル-フェニル)-アミ ド;3-(2-クロローフェニル)-6-メチルー2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリ ン-4-オン:3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-ジメチルアミノメチルーピリジン-2-イ ル) -ビニル - 6 - フルオロー3H - キナゾリン-4 -オン:6-フルオロ-3-(2-フルオロ-フェニ ν) -2-[2-(6-メチルーピリジン-2-イル)]ービニル] -3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-チルアミノーエチル) -メチル-アミノ] -メチル} -ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H ーキナゾリン-4-オン:3-(2-クロローフェニ ル) -6-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシメチ ルーピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリ ン-4-オン; 酢酸6-{2-[3-(2-クロロ-フ ェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒド ローキナゾリン-2-イル]-ビニル}ーピリジン-2 ーイルメチルエステル:6-{2-[3-(2-ブロモ ヒドローキナゾリン-2-イル]ービニル}ーピリジン ル) -2- [2-(6-ジエチルアミノメチルーピリジ ン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナ ゾリン-4-オン;3-(2-ブロモ-フェニル)-2 「2-(6-ジエチルアミノメチルーピリジン-2-イル) - ビニル] - 3H - キナゾリン - 4 - オン; 酢酸·6 - {2 - [3 - (2 - ブロモーフェニル) - 6 - フル オロー4ーオキソー3,4ージヒドローキナゾリンー2 -7μ] $-E\mu$ $-E\mu$ ービニル] -3H-キナゾリン-4-オン:ジエチルア = 1 - 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1 = 1<math> = 1= 1<math> = 1= 1<math> = 1= 1= 1<math> = 1=-6-フルオロー4-オキソー3、4-ジヒドローキナ ゾリン-2-イル]ービニル}ーピリジン-2-イルメ チルエステル:6-フルオロ-3-(2-メチルーピリ ジン-3-イル)-2-[2-(2-メチルーチアゾー N-4-4ル) -ビニル] -3H-++ブリン-4-オ ン;3-(2-ブロモ-フェニル)-6-フルオロ-2 40 ル}-4-フルオロ-ベンゾニトリル;2-{2-[3 - [2-(6-ヒドロキシメチルーピリジン-2-イ ル)ービニル]ー3Hーキナゾリンー4ーオン;およ 0.3 - (2 - 0.00 - 0.0- 「2-(6-ピロリジン-1-イルメチルーピリジン -2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オ ン:

25

(D) 6-クロロ3-(2-クロローフェニル)-2 - [2-ヒドロキシ-2-(6-メチルーピリジン-2 · ーイル) ービニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン: 2 - {2-[3-(2-クロローフェニル)-4-オキソ 50 シービニル}-6-メチルーニコチノニトリル;2-

-3.4-ジヒドローキナゾリンー2ーイル]ー1ーヒ ドロキシービニル } ーニコチノニトリル; 2 - {2-オロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリンー2 ーイル] -1-ヒドロキシービニル} -ニコチノニトリ $\nu: 2 - \{2 - \{6 - 700 - 3 - (2 - 3 + 4 - 7 +$ ニル)-4-オキソー3,4-ジヒドローキナゾリンー 2-イル] -1-ヒドロキシービニル} -ニコチノニト $J \mathcal{W}: 3 - (2 - 2 \mathcal{Q} \mathcal{Q} \mathcal{Q} - 2 \mathcal{Q} \mathcal{Q} \mathcal{Q}) - 2 - [2 - (3)]$ **クロローフェニル)-2-[2-(6-{[(2-ジメ 10 -ジエチルアミノメチルーフェニル)-2-ヒドロキシ** -エチル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オ ン:3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2 [2-(3-ピロリジン-1-イルメチルーフェニ ル) -2-ヒドロキシ-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロービリジン-3-イル)-2 - [2 - (3 - i)x + i) - [22-ヒドロキシーエチル - 6-フルオロー3H-キナ ゾリン-4-オン;2-[2-(3-ジエチルアミノメ チルーフェニル) -2-ヒドロキシーエチル] -6-フ -フェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジ 20 ルオロ-3-(2-フルオロ-フェニル) -3H-キナゾリン-4-オン:2-「2-(3-ジエチルアミノメ チルーフェニル) -2-ヒドロキシーエチル] -3-(2-フルオローフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン:2-{2-[3-(2-クロロービリジン-3-イル) -6-フルオロ-4-オキソ-3、4-ジヒドロ ーキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル ドローキナゾリンー2ーイル]-1-ヒドロキシービニ ークロロー3ー(2ークロローフェニル)-4ーオキソ ドロキシービニル } - 6 - メチルーニコチノニトリル; · 2 - {2 - [3 - (2 - クロローフェニル) - 6 - フル オロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドローキナゾリン-2 ーイル] -1-ヒドロキシービニル} -6-フルオロー ェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3、4-ジヒド ローキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニ - (2-クロローフェニル) - 6-フルオロー4-オキ ソー3, 4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル} -4-メチル-ベンゾニトリル; ソー3, 4ージヒドローチエノ[3.2-d]ピリミジ ン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル}-6-メチ -フェニル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドローチエノ [3.2-d] ピリミジン-2-イル] -1-ヒドロキ

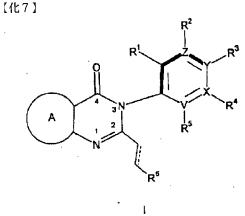
リミジン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル}-4 ーメチルーベンゾニトリル;2-{2-「3-(2-ク ロローフェニル) - 4 - オキソー3、4 - ジヒドローチ エノ[3.2-d] ピリミジン-2-イル] -1-ヒド ロキシービニル - 4 - フルオローベンゾニトリル: 2 - {2-[3-(2-フルオローフェニル) -4-オキ ソー3, 4-ジヒドローチエノ[3.2-d]ピリミジ ン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル}-4-メチ 10 ゾリン-4-オン;3-(2-クロローフェニル)-2 ルーベンゾニトリル;2-{2-[3-(2-クロロー フェニル) -4-オキソー3.4-ジヒドローチエノ [3.2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキ シービニル > ーベンゾニトリル;および、2-{2-「3-(2-クロロービリジル-3-イル)-4-オキ ソー3、4-ジヒドローチエノ「3、2-d]ピリミジ ン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル}ーベンゾニ トリル:3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ -2-[2-ヒドロキシ-2-(2-メチルーチアゾー ルー4ーイル) ービニル] ー 3 Hーキナゾリン・4 ー オー 20 フェニルアミノ) ーメチル] ー 3 Hーチエノ 「 3 . 2 ー ン;3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2 -「2-ヒドロキシ-2-(6-メチルーピリジン-2 - {2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フルオ ロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリン-2-イル] -1-ヒドロキシービニル} -6-メチルーニコ チノニトリル: $2 - \{2 - [3 - (2 - クロローフェニ$ ル) -6-フルオロ-4-オキソ-3.4-ジヒドロー キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3. 4-ジヒド ローキナゾリンー2ーイル]ートーヒドロキシービニ ル) -ベンゾニトリル; 2 - {2 - [3 - (2 - クロロ ーピリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソー 3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イル!-1-ヒド ロキシービニル } - 6 - メチルーニコチノニトリル; 3 -(2-0)ーヒドロキシー2ーピリジンー2ーイルービニル)-3 H-キナゾリン-4-オン;2-{2-[6-フルオロ -3-(2-メチルービリジン-3-イル)-4-オキ 40 ノメチルーフェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾ ソー3.4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル ーベンゾニトリル; 2 - {2-[3-(2-クロロービリジン-3-イル)-6-フル オロー4ーオキソー3,4ージヒドローキナゾリンー2 - イル】- 1 - ヒドロキシーピニル と ーベンゾニトリー ル; および、3 - (2 - クロローフェニル) - 6 - フルオロー2 - [2-(2-フルオローフェニル)-2-ヒ ドロキシーエチル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; お よび、3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(6 ージエチルアミノメチル)ーピリジンー2ーイル)ー2 50 (2ーメチルーピリジンー3ーイル)ー4ーオキソー

-ヒドロキシービニル]-6-フルオロ-3H-キナゾ リンー4ーオン; (E) 3-(2-pqqq-prediction) -6-pqqqqメチルーフェニル) ~2~[(ピリジン-2~イルメチ ル) - アミノ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; 3 -(2-0)-フルオロフェニルーメチル) -アミノ] -3H-キナ - [(2-シアノフェニルーメチル)ーアミノ]ー6-フルオロー3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-ク ロローフェニル) - 2 - [(6-ジエチルアミノメチル ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-6-フルオロ -3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-クロロ-フ ェニル) -6-フルオロ-2-[(6-ピロリジン-1 ーイルメチルーピリジンー2~イルメチル)ーアミノ] -3H-++yy-4-+y; 3-(2-2-2-7)ェニル) -2- [(3-ピロリジン-1-イルメチルー d] ビリミジンー4ーオン;3-(2-メチルーフェニ ル) -2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェ [-1.07] = [-1.ピリミジンー4ーオン;3-(2-クロローフェニル) -2-「(2-フルオローフェニルアミノ)ーメチル】 -3H-7 + 2 - 4 + 3H-7 + 4H-7 + 4H-7 + 4H-7 + 4H-7 + 4H-7 + 4H-73-(2-クロローピリジン-3-イル)-2-[(3 -ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メ チル]-3H-チエノ[3.2-d]ピリミジン-4-ル) -4-オキソー3、4-ジヒドローチエノ[3.2] -d] ピリミジン-2-イルメチル] ~アミノ) -ベン ゾニトリル:3-(2-クロローフェニル)-2-[(3-ピロリジン-1-イルメチルーフェニルアミ (1) (-3) (-3) (-3) (-3) (-3) (-3) (-3)DD-3-(2-DDD-フェニル)-2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)ーメチ [N] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; 6 - クロロ - 3 -(2-クロローフェニル) -2-[(3-ジエチルアミ リン-4-オン;6-クロロ-3-(2-クロローピリ ジン-3-イル)-2-[(3-ジエチルアミノメチル -フェニルアミノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4 ーオン:6-クロロー3-(2-トリフルオロメチルー フェニル) -2 - [(3-ジエチルアミノメチル-フェ ニルアミノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4-オ ン;2-{[3-(2-クロロービリジン-3-イル) -4-オキソー3,4-ジヒドローキナゾリンー2-イ ルメチル] -アミノ} -ベンゾニトリル; 2- { [3-

29 3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イルメチル]ーア ミン}ーベンゾニトリル;2-{[6-フルオロー3-(2-メチル-フェニル) -4-オキソ-3, 4-ジヒ ドローキナゾリンー2ーイルメチル] -アミノ} -ニコ -4-オキソー3,4-ジヒドローキナゾリン-2-イ ルメチル]ーアミノ}ーニコチノニトリル;2-{[3 - (2-クロロービリジン-3-イル)-6-フルオロ -4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イ ルメチル] -アミノ} -ベンゾニトリル; 3 - { [3 - 10] (2-クロローフェニル) -6-フルオロ-4-オキソ -3,4-ジヒドローキナゾリン-2-イルメチル]ー アミノ}ーベンゾニトリル;3-(2-クロローフェニ ル) -2-「(3-ジエチルアミノメチルーフェニルア ミノ)ーメチル]ー6ーフルオロー3H-キナゾリンー 4-オン;3-(2-クロローフェニル)-6-フルオ ロー2-(ピリミジン-2-イルアミノメチル)-3H ーキナゾリンー4ーオン;3-(2-クロロービリジン -3-イル)-6-フルオロ-2-(m-トリルアミノ ーメチル) - 3 H - キナゾリン- 4 - オン; 3 - (2 - 20 トリフルオロメチル、シアノ、(C₁ - C₆) アルコキ クロローピリジンー3ーイル) -6-フルオロ-2-[(6-メチルーピリジン-2-イルアミノ)ーメチ ル] -3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロ-フェニル) -6-フルオロ-2-(ピリジン-2-イ ルアミノメチル) - 3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロローピリジン-3-イル)-6-フルオロー 2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルア ミノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4-オン;6-フルオロー3ー(2-メチルーピリジン-3-イル)ー 2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルア 30 族環は、二環系の両環に共通な炭素原子と合わさって、 ミノ)ーメチル]-3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-0)-フルオロ-ベンジルアミノ) -メチル] -3H-キナ $yyy - 4 - xy; N - (3 - \{[3 - (2 - 2)qq - [3 - 2]qq - [3 - (2 - 2)qq - [3 - 2]qq - [3 - (2 - 2)qq - [3 - 2]qq - [3 -$ フェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒ ドローキナゾリン-2-イルメチル] -アミノ} -フェ ニル)ーアセトアミド;3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロ-2-[(3-ピロリジン-1-イルメ チルーフェニルアミノ)ーメチル]-3H-キナゾリン -4-オン;2-{[3-(2-クロロ-フェニル)- 40 共通な炭素原子と合わさって、式: 6-フルオロー4-オキソー3, 4-ジヒドローキナゾ リン-2-イルメチル]-アミノ}ニコチノニトリル; 3-(2-クロロービリジン-3-イル)-6-フルオ ロー2-[(2-フルオローフェニルアミノ)ーメチー $[\mu]$ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; 3 - (2 - クロロ -フェニル) -6-フルオロ-2-[(2-フルオロー フェニルアミノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4-オン;および、3-(2-クロローフェニル)-6-フ ルオロー2ー[(6-メチルーピリジン-2-イルアミ

71

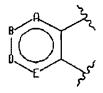
(F) 式:



30

[式中、V、X、YおよびZは、全て炭素であるか、ま たは、それらのうちの1つが窒素であり、かつ、その他 が炭素であり; R¹、R¹、R¹、R¹* はよびR¹の各々 は、独立に、水素、ハロゲン、(C, -C。) アルキル、 シ、(C1-C6)アルキルチオおよびC(=O)-O-(C₁-C₆)アルキルから選択されるが、ただし、 (a) 各V、XおよびZが炭素である時、R¹がR⁵と同 一であることはできず; (b) R¹およびR¹の少なくと も1つは、水素以外である必要があり;(c)V、X、 YまたはZが窒素である時、それぞれ、R'、R'、R' またはR²は、存在せず;環Aは、縮合へテロ芳香族環 であり、該ヘテロ芳香族環が5員環ヘテロ芳香族環また は6員環へテロ芳香族環であり、その6員環へテロ芳香 式:

[1k8]



を有し、その5員環へテロ芳香族環は、二環系の両環に

【化9】

を有し、前記環の位置 "A"、 "B"、 "D" および "E"は、独立に、炭素または窒素から選択されてもよ ノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4-オン;ならび 50 く;前記環の位置"F"、"G"および"J"は、独立

に、炭素、窒素、酸素または硫黄から選択されてもよい が、ただし、(a) "F"、"G" または "J" の2つ より多くがヘテロ原子である場合、前記5員環ヘテロ芳 香族環は、(1,2,3)-トリアゾール、(1,2, 3) チアジアゾール、(1,2,5) チアジアゾールお よび(1,2,5)ジアザオキサゾールからなる群より 選択され; (b) "F"、"G" または "J" のうちの 2つがヘテロ原子である場合、そのヘテロ原子の1つの みが、酸素または硫黄であってもよく;前記縮合ヘテロ 芳香族環は、水素: $(C_1 - C_6)$ アルキル; ハロゲン; 10 トリフルオロメチル; アミノー $(CH_2)_n$ -; $(C_2$ - C_6) $r \nu + \nu r \geq \nu - (CH_2)_n - ; \varnothing (C_1 - C_6)$ アルキルーアミノー $(CH_2)_n - ; (C_1 - C_6)$ アルコ $+ \upsilon$; $+ \upsilon$; アルキル $-O-(C_1-C_6)$ アルキル-;-CN;(C $_1-C_6$) $P N + N - CO - O - (C_1 - C_6) P N + N$ -; (C_1-C_6) $P N + N - O - CO - O(C_1-C_6)$ アルキル; (C_1-C_5) アルキル-CO-O-; ヒドロ $\pm \nu$; $-NO_2$; $R^{15}-C$ (=0) -; $R^{15}-O-C$ $(=0) - ; \mathcal{O}(C_1 - C_6) T N + N - C (=0)$ -; (C,-C,) シクロアルキルおよびR¹⁵-NH-C (=0) -; ならびに、ハロ、 (C_1-C_5) アルキル、 -CNまたは-CF,で任意に置換されたフェニルより 選択される置換基と追加の結合を形成することのできる 炭素または窒素のいずれか上を、任意に、独立に、置換 されていてもよく; R⁶は、式Ph¹で表されるフェニル または5員環へテロ環もしくは6員環へテロ環であり、

31

【化101

その6員環へテロ環は、式:

[式中、"N"は、窒素である。]を有し、前記環の位 置"K"、"L" および"M"は、独立に、炭素または 窒素より選択されてもよく、ただし、"K"、"L"ま たは "M" の1つのみが窒素であってもよく;その5員 環へテロ環は、式:

【化11】

を有し、前記環の位置 "P"、 "Q" および "T" は、 独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄より選択されても よく、ただし、 "P" 、 "Q" または "T" の1つのみ は"T"の少なくとも1つは、ヘテロ原子である必要が あり;前記Ph¹は、式:

32

【化12】

[式中、各R¹ は、独立に、水素または($C_1 - C_6$)ア ルキルである。〕で表される基であり; R⁹、R¹⁰およ びR11の各々は、独立に、水素;1個~3個のハロゲン 原子で任意に置換された($C_1 - C_6$)アルキル;ハロ; CF』: 1個~3個のハロゲン原子で任意に置換された (C_1-C_6) P λ $1+\lambda$; (C_1-C_6) P λ $1+\lambda$ $2+\lambda$; $R^{16}O - (CH_2)_6 - ; (C_1 - C_6) 7 \mu + \mu - NH (CH_{2})_{5} - : \mathcal{I}(C_{1} - C_{5}) T \mathcal{N} + \mathcal{N} - (C_{5})$ H_{λ}), -; (C, -C,) $> D \cap T \cap T \cap NH - (CH)$ 20 $_{2}$) $_{p}$ - ; H_{2} N - (C = O) - (C H_{2}) $_{p}$ - ; (C $_{1}$ - C 6) アルキルーHN-(C=O)-(CH₂)。-;ジ (C_1-C_6) P ν + ν -N-(C=O)- (CH_2) $-(CH_2)_{p}-;R^{16}O-(C=O)-(CH_2)_{p}-;$ $(C_1 - C_6) P \mathcal{N} + \mathcal{N} - (O = C) - O - (C_1 - C_6)$ $PN+N-;(C_1-C_6)PN+N-O-(O=C) O-(C_1-C_6)-PN+N-;(C_1-C_6)PN+N$ - (O=C) -O-; (C₁-C₆) アルキル- (O= $C) - NH - (CH_2)_{\circ} - : H (O = C) - NH - (C$ 30 H_2), -; (C_1-C_6) $7\nu+\nu-(O=C)-N$ $[(C_1-C_6) r \nu + \nu] (CH_2), -; H(O=C)$ $-N-[(C_1-C_5) \mathcal{P} \mathcal{V}+\mathcal{V}](CH_2),-;EFD$ $+ > ; H - C (= O) - (CH_2), - ; (C_1 - C_6)$ $\nu+\nu-C (=0) - ; (C_1-C_6) r \nu+\nu-O-C$ $(=O) - ; R^{15} - (CH_1), -O - C (=O) - ; T$ $N-; (C_1-C_6) PN+N-O-(C_1-C_6) PN+$ ルー;および、シアノから選択され;R¹、R¹²および R13の各々は、独立に、水素;1個~3個のハロゲン原 40 子で任意に置換された(C₁-C₆)アルキル;ハロゲ ン; CF,; 1個~3個のハロゲン原子で任意に置換さ $ht(C_1-C_6)$ Phullet; (C_1-C_6) PhulletT; $R^{16}O - (CH_2)_{,-}$; $(C_1 - C_6)$ $P \mathcal{N} + \mathcal{N} - \mathcal{N}$ $H - (CH_2)_{\circ} - : \mathcal{I}(C_1 - C_6) P \mathcal{N} + \mathcal{N} - (C$ H_2), -; (C, -C,) > DUPU+U-NH-(CH) $_{2}), -; H_{2}N - (C = O) - (CH_{2}), -; (C_{1} - C)$ 。) アルキルーHN-(C=O)-(CH₂)。-;ジ (C_1-C_6) \mathcal{C} \mathcal{C} 。一; (C, -C,)シクロアルキル-NH-(C=O) が酸素または硫黄であってもよく、"P"、"Q"また 50 - (CH2)。-:R16O-(C=O)-(CH2)。-;

 $(C_1 - C_6) r \nu + \nu - (O = C) - O - (C_1 - C_6)$ アルキルー; $(C_1 - C_6)$ アルキル-O - (O = C) - $O - (C_1 - C_6) - r \mu + \mu - ; (C_1 - C_6) r \mu + \mu$ $-(O=C)-O-;(C_1-C_6)$ PN+N-(O=C) $-NH-(CH_2)_p-;H(O=C)-NH-(C$ H_{2}), -: $(C_{1}-C_{5})$ \mathcal{P} \mathcal{N} + \mathcal{N} - (O=C) - N $[(C_1 - C_2) r \nu + \nu] (CH_2)_{a}; H(O=C) N-[(C_1-C_6) P N+\nu](CH_2),-;EFD+$ シ; H-C (=0) - (CH_2), -; (C_1-C_6) アル $+\nu - C (= O) - ; (C_1 - C_6) r \nu + \nu - O - C$ $(=0)^{-} - ; R^{15} - (CH_2), -O-C (=0) - ; T$ $\geq 1 - (CH_2)_a - ; E \vdash \Box + D - (C_1 - C_6) T + C_6$ $\mathcal{N}-: (C_1-C_6) \mathcal{P}\mathcal{N}+\mathcal{N}-O-(C_1-C_6) \mathcal{P}\mathcal{N}+$ ルー;-CHO;および、シアノから選択され;各R11 は、独立に、水素またはハロゲンであり;各R¹⁶は、独 立に、水素、(C, -C,)アルキル、(C, -C,)アル $+\nu - (C=0) - (C_1 - C_6) r\nu + \nu - 0 - (C_1 = O) - (C_1 - C_5) \gamma \nu + \nu - NH - (C = O) -$ または $\mathcal{C}(C_1-C_2)$ アルキル-N-(C=0)-であ り;各々は、水素、シアノ、(C₁-C₆)アルキル、ハ 20 ロゲン、トリフルオロメチル、-CHOまたは(C,- C_{\bullet}) アルコキシであり; nは、 $0 \sim 3$ の整数であり; pは、0~3の整数であり;点線で表した結合は、任意 の二重結合であるが; ただし、R11が水素である時、R 13およびR11の1つは、水素以外である。] で表される アトロプ異性体; である方法。

33

【請求項7】 前記ドーパミンアゴニスト療法が、L-ドーパの投与または末梢ドーパデカルボキシラーゼの阻 害剤と組み合わせたしードーパの投与を含む処置であ る、請求項6に記載の方法。

【請求項8】 前記末梢ドーバデカルボキシラーゼの阻 害剤がカルビドーパまたはベンゼルアジドである、請求 項7に記載の方法。

【請求項9】 前記化合物が、群(A)の化合物または その薬学的に許容可能な塩である、請求項6に記載の方

【請求項10】 前記化合物が、群(B)の化合物また はその薬学的に許容可能な塩である、請求項6に記載の 方法。

【発明の詳細な説明】

[0001]

【産業上の利用分野】本発明は、ドーパミンアゴニスト 療法の使用によって生ずる哺乳動物、例えば、ヒトのジ スケネジーを処置するために、AMPAレセプターアン タゴニストを投与する方法に関する。本発明でいうドー パミンアンタゴニスト療法は、概して、中枢神経系の疾 患、例えば、パーキンソン病の処置に使用される。詳し くは、本発明は、PCT国際出願Nos. PCT/IB97/00134(1 997年2月17日出願)、米国仮特許出願No. 60/038 905(1997年2月28日出願)、米国仮特許出願No. 50 媒介される。AMPAレセプターサブタイプは、運動に

60/049082(1997年6月9日出願)、米国仮特許出 願No. 60/049083(1997年6月9日出願)、米国仮 特許出願No. 60/038540(1997年2月28日出 願)、発明者としてBertrand L. Chenard, Williard M. Welch and Anthony R. Reinholdによって1997年7 月21日に出願された "Ournazorin-4-one AMPA Antago nists"と題する米国仮特許出願および発明者としてBert rand L. Chenard and Williard M. Welchによって19 97年8月27日に出願された "Novel Atroisomers Of 2,3-Disubstituted-(5,6)-Heteroarylfused-Pyrimidin -4-ones"と題する米国仮特許出願に開示されており、 特許請求されている1種以上のAMPAレセプターアン タゴニストを使用するこのようなジスケネジーの処置に 関する。前述の米国仮特許出願およびPCT国際特許出願 は、それらの実体を参考とすることによって本明細書に 組み込む。

[0002]

【従来の技術】ジスケネジーは、付随意の身体的運動で あり、例えば、舞踏病、震え、バリスム、ジストニー、 アテトーシス、ミオクローヌスおよびチックを挙げるこ とができる。ジスケネジーは、パーキンソン病の身体的 症状の処置によって生ずることが多い。パーキンソン病 は、震え、硬直、運動緩徐および体位不安定性を特徴と する。このような運動性の異常は、ドーパミンレセプタ ー刺激を増大する療法によって軽減することができる。 これら療法としては、ドーパミンレセプターを直接刺激 する薬剤(例えば、ブロモクリプチン)またはドーパミ ンのレベルを増大する薬剤(例えば、L-ドーパ、また は、ドーバミン代謝を阻害する薬剤)が挙げられる。本 30 発明において、ドーパミンレセプター刺激を増大するこ のような処置は、概して、ドーパミンアゴニスト療法と 称す。パーキンソン病を処置するためのドーパミンアゴ ニスト療法の慢性投与期間の後、新たな運動性異常が現 れる。ドーパミンアゴニスト療法に付随する運動の異常 としては、舞踏病ジスケネジーおよびジストニーが挙げ られる。本発明は、以下に規定するようなAMPAレセ プターアンタゴニストの投与を介する中枢神経系(CN S)疾患、特に、パーキンソン病の処置おけるドーバミ ンアゴニスト療法に付随するジスケネジーの処置に関す 40 る。

【0003】本発明に従い使用することのできる化合物 は、グルタメートレセプターのAMPAサブタイプのア ンタゴニストである。グルタメートは、哺乳動物の中枢 神経系における主要な刺激神経伝達体である。グルタメ ートのシナプス伝達は、α-アミノ-3-ヒドロキシー 5-メチルー4-イソオキサゾールプロピオン酸(AM) PA)、N-メチル-D-アスパルテート(NMD A)、カイニン酸(KA)およびメタボトロピック(met abotropic)レセプターを含む数種のファミリーによって

関する領域を含めて、脳全体の迅速な興奮伝達を媒介す る。AMPAレセプターアンタゴニストの投与を介して AMPAレセプターを阻害することによって、ドーパミ ンアゴニスト療法に付随するジスケネジーは、以下に記 載するように、本発明に従い、処置される。

35

【0004】AMPAレセプターアンタゴニストは、以 下の発行された米国特許(特許番号を列挙し、続いて、 親出願の発行日を列挙する)を含め、幾つかの公開され た特許に言及されている: 5,654,303(1997年8月5 日);5,639,751(1997年6月17日);5,614,532 10 ン;(S)-3-(2-クロローフェニル)-6-フル (1997年5月25日);5,614,508(1997年5 月25日);5,606,062(1997年2月25日);5,5 80,877(1996年12月3日);5,559,125(199 6年9月24日);5,559,106(1996年9月24 日);5,532,236(1996年7月2日);5,527,810 (1996年6月18日);5,521,174(1996年5 月28日);5,519,019(1996年5月21日);5,5 14,680(1996年5月7日);5,631,373(1997 年5月20日);5.622.952(1997年4月22 日);5,620,979(1997年4月15日);5,510,338 20 [2-(2-メチルーチアゾールー4-イル)ービニ (1996年4月23日);5,504,085(1996年4 月2日);5,475,008(1995年12月12日);5,4 46,051(1995年8月29日);5,426,106(199 5年6月20日);5,420,155(1995年5月30 日);5,407,935(1995年4月18日);5,399,696 (1995年3月21日);5,395,827(1995年3 月7日);5,376,748(1994年12月27日);5,3 64,876(1994年11月15日);5,356,902(19 94年10月18日);5,342,946(1994年8月3 0日);5,268,378(1993年12月7日);およ び、5,252,584(1993年10月12日)。 [0005]

【課題を解決するための手段】本発明は、哺乳動物、例 えば、ヒトのドーパミンアゴニスト療法に付随するジス キネジーを処置する方法であって、前記哺乳動物に、群 (A)、(B)、(C)、(D)、(E)もしくは (F)の内に入る化合物、または、前記化合物の薬学的 に許容可能な塩の前記ジスキネジーを処置するのに有効 な量を投与することを含み、群(A)、(B)、

(C)、(D)、(E)および(F)が、以下のよう に:

(A) (S) -3-(2-クロローフェニル) -2-「2-(5-ジエチルアミノメチル-2-フルオローフ ·ェニル)ービニル]ー6ーフルオロー3H-キナゾリン -4-4ン: (S) -3-(2-2)2-[2-(6-ジエチルアミノメチルーピリジン-2 -イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン -4-オン: (S) -3-(2-クロローフェニル) -2-[2-(4-ジエチルアミノメチルーピリジン-2 -イル) -ビニル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン 50 (6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フ

36 -4-オン; (S) -3-(2-クロローフェニル) -2-[2-(6-エチルアミノメチルーピリジン-2-イル) - ビニル] - 6 - フルオロ - 3 H - キナゾリンー 4-オン:(S)-3-(2-プロモーフェニル)-2[2-(6-ジエチルアミノメチルーピリジン-2-イル) - ビニル] - 6 - フルオロ - 3 H - キナゾリンー 4-1; (S) -3-(2-0)-フルオロ-2-[2-(6-メトキシメチルーピリジ ン-2-イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オ オロー2ー[2-(4-メチルーピリミジン-2-イ ル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ-2-{2-[6-イソプロビルアミノーメチル)ービリジン $-2-4\nu$] -3H-4+7ン; $(S) - 6 - 7 \mu + 10 - 2 - [2 - (2 - 4 + 4 \mu + 4 \mu$ チアゾールー4ーイル)ービニル]ー3ー(2ーメチル -フェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン; (S) -ル] -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -2-[2]- 「2-ジメチルアミノメチル-チアゾール-4-イ ル)ービニル]ー6ーフルオロー3ー(2ーフルオロー フェニル)-3H-キナゾリン-4-オン;(S)-3(2-ブロモーフェニル)-6-フルオロー2-「2 - (2-メチルーチアゾール-4-イル)-ビニル]- $3H-++yy_1 - 4-+y_1 = (S) - 3 - (2-y_1 - y_2)$ モーフェニル) -2-(2-ピリジン-2-イルービニ μ) -3H-+ナゾリン-4-オン;(S)-3-(2)30 - クロローフェニル) - 6 - フルオロー2 - (2 - ピリ ジン-2-イルービニル)-3H-キナゾリン-4-オ -ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-クロロ-2~(2-ピリジン-2-イルービニル)-3-o-トリル-3H-キナゾリ ン-4-オン; (S) -3- (2 - クロローフェニル) [-3H-キナゾリン-4-オン;(S)-6-ク]ロロー2-[2-(6-メチルーピリジン-2-イル) 40 -ビニル - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 -オン; (S) - 3 - (2 - クロローフェニル) - 6 - フルオロ-2-(2-ビリジン-2-イル-エチル)-3 $H-++yy_1 - 4 - 4y_1$; (S) $-6 - \{2 - [3 - 4y_1]\}$ (2-クロローフェニル) -6-フルオロ-4-オキソ -3,4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]ービニ ル} - ピリジン - 2 - カルボアルデヒド; (S) - 3 -(6-メチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビ ニル]-3H-キナゾリン-4-オン:(S)-N-

ルオロー4ーオキソー3, 4ージヒドローキナゾリンー 2-イル]ービニル}ーピリジン-2-イルメチル)ー (2-クロローフェニル)-6-フルオロー4-オキソ -3.4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]ービニ (2-7)ルオローフェニル) - 2 - (2-1)ジン- 2- イルービニル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; (S) -3-(2-ブロモーフェニル) -6-フルオロ -2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キ 10ナゾリン-4-オン: (S)-3-(4-ブロモ-2-クロローフェニル) -6-フルオロ-2-(2-ピリジ ン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オ ン; $(S) - 3 - (2 - \rho \alpha \alpha - \beta \alpha - \beta$ - (6-ジエチルアミノ)メチルーピリジン-2-イ (S) ル) -ビニル] - 3H - キナゾリン - 4 - オン; (S)-N-(6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロー4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾ リン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-イルメチ ル) -N-x チルーアセトアミド; (S) -3-(2-20) ル) -6-7 ルオロー4ーオキソー3, 4ージヒドロー クロローフェニル) -6-フルオロ-2-「2-(6-フルオロメチルーピリジン-2-イル)-ビニル]-3 $H - \pm \tau y + \gamma - 4 - \tau z$; (S) $-3 - (2 - \beta + 4)$ ーフェニル) -6-フルオロ-2-[2-(6-ピロリ ジン-1-イルメチルーピリジン-2-イル)-エチ $[\mu] - 3H - + \tau y y - 4 - x y$; (S) -3 - (2)**-クロローフェニル)−2−[2−(6−{[エチル** (2-ヒドロキシーエチル)-アミノ]-メチル}ーピ リジン-2-イル)ーピニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリンー4ーオン;(S)-3-(2-クロロ-フ 30 ジヒドローキナゾリン-2-イル] ービニル} ーピリジ ェニル) -6-フルオロ-2-{2-[6-(イソプロ ビルアミノーメチル)ーピリジン-2-イル]ービニ μ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; (S) - 3 - (2) (2-メチルーピペリジン-1-イルメチル)ーピリ ジン-2-イル]ービニル}-3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 3 - (2 - クロローフェニル) - 2 -[2-(6-エトキシメチルービリジン-2-イル)-ビニル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オ -[6-(2,5-ジヒドローピロール-1-イルメチ ル)ーピリジン-2-イル]ービニル}-6-フルオロ -3H-++yy--4-+y; (S) -3-(2-4)ロローフェニル) -6-フルオロ-2-{2-[6-(4-メチルーピペリジン-1-イルメチル)ーピリジ ン-2-イル] -ビニル} -3H-キナゾリン-4-オ ン; (S) -6-ブロモ-2-[2-(6-メチルービ リジン-2-イル)ービニル]-3-0-トリル-3H $-++yy_1 - 4 - 4y_2$; (S) $-6 - y_1 - 2y_2$ (2-ピリジン-2-イルービニル) -3-o-トリル 50 - (2-クロローフェニル) -2-[2-(4, 6-ジ

-3H-キナゾリン-4-オン;(S)-6-フルオロ - 3 - (2 - フルオローフェニル) - 2 - (2 - ピリジ ン-2-イルービニル)-3H-キナゾリン-4-オ ン; $(S) - 3 - (2 - \rho \mu \mu - \nu \mu - \mu) - 6 - \lambda f$ ルー2-(2-ピリジン-2-イルービニル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロローフ ェニル) -2-[2-(6-ジメチルアミノメチルーピ リジン-2-イル)ービニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-フルオロ-3-(2-フルオローフェニル)-2-[2-(6-メチル -ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン -4-オン; (S) -3-(2-クロローフェニル) - $2 - [2 - (6 - \{[(2 - i) + i) + i)]$ -メチル-アミノ] -メチル} -ピリジン-2-イル) -ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オ ン; (S) - 3 - (2 - クロローフェニル) - 6 - フルオロー2 - [2-(6-ヒドロキシメチルーピリジンー 2- 1(1) - 1(2) - 1(3) - 1(4) - 1(7) - 1(8) (S) -酢酸6-{2-[3-(2-クロローフェニ キナゾリン-2-イル] -ビニル} ピリジン-2-イル メチルエステル; (S) -6-{2-[3-(2-ブロ モーフェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]ービニル}ーピリジ ン-2-カルボアルデヒド; (S) -3- (2-ブロモ -フェニル) -2-[2-(6-ジエチルアミノメチル ーピリジン-2-イル)ービニル]-3H-キナゾリン -4- オン; (S) - 酢酸 6- {2-[3-(2-ブロ モーフェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ン-2-イルメチルエステル; (S) -ジエチルアミノ -酢酸 $6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6}$ ーフルオロー4ーオキソー3,4ージヒドローキナゾリ ン-2-イル]ービニル}ービリジン-2-イルメチル エステル; (S) - 3 - (2 - クロローフェニル) - 2[2-(6-ジフルオロメチルービリジン-2-イ ル) -ビニル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン-4 - オン; (S) - 3 - (2 - クロローフェニル) - 6 -フルオロー2-[2-(6-メトキシーピリジン-2-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドローキナゾ リン-2-イル]ービニル}-6-メチルーニコチノニ トリル; $(S) - 2 - \{2 - [3 - (2 - クロローフェ$ ニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ -キナゾリン-2-イル] -エチル} -6-メチルーニ コチノニトリル; (S) -3-(2-クロローフェニ ル) -6-フルオロ-2-(2-ビリミジン-2-イル -エチル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3

(21)

39 メチルーピリミジン-2-イル)ービニル]-6-フル $\pi U - 3H - \pi U = 4 - \pi U$; (S) $-2 - \{2\}$ - [3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ-4 ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリン-2-イル1 ロローフェニル) -6-フルオロ-2-(2-{6-[(3-メチルーブチルアミノ)ーメチル]ーピリジン -2-1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 -2+1 ν ; (S) $-2 - \{2 - [3 - (2 - \beta \pi \pi \pi - 2\pi \pi \pi + 2\pi + 2\pi \pi + 2\pi$ ル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ- 10 ゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロローピリジ キナゾリン-2-イル]-エチル}-ニコチノニトリ ル; (S) - 2 - [2 - (6 -) - 2 - 4 - 3 + y - 3]-0-トリル-3, 4-ジヒドローキナゾリン-2-イ ル) ービニル ーベンゾニトリル: (S) -2-{2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー4-オキソー3, 4ージヒドローキナゾリン-2-イル]-ビニル 3 - 4 - メチルーベンゾニトリル; (S) - 3 -(2-704-7x-1)-6-7x-1-2-[2-(6-ヒドロキシメチルーピリジン-2-イル)ービニ ル] -3H - キナゾリン -4 - オン; および、(S) - 20 [2-(6-ピロリジン-1-イルメチルーピリジン- $2- 4 \mu$) - ビニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン;(B) $(S) - 6 - 7 \mu d - 2 - [2 - (2 - 7) \mu d - 2]$ オローフェニル)ービニル]ー3ー(2-メチルーピリ ジン-3-4ル) -3 H-キナゾリン-4-オン; (S)-2-{2-「6-フルオロ-3-(2-メチル ーピリジン-3-イル)-4-オキソ-3、4-ジヒド ローキナゾリン~2~イル]ービニル]ーベンゾニトリ チルピリジン-3-イル)-4-オキソ-3、4-ジヒ ドロキナゾリン~2 - イル] - ビニル} - ベンゾニトリ ル; $(S) - 2 - \{2 - [3 - (2 - クロロービリジン$ $-3-4\nu$) $-6-7\nu + 10-4-7 + 10-3$, 4-5ヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル}ーベンゾニト J_{N} ; (S) $-2 - \{2 - [6 - J_{N}] + J_{D} - 3 - (2 - J_{N})\}$ メチルーピリジン-3-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドローキナゾリンー2ーイル]ービニル}ー4ーメ チルーベンゾニトリル; $(S) - 2 - \{2 - [3 - (2$ ーメチルーピリジンー3ーイル) -4-オキソー3, 4 40 4-ジヒドローキナゾリン-2-イル] ービニル} ~ベ ージヒドローキナゾリンー2ーイル]ービニル]ーベン ゾニトリル; (S) -6-フルオロ-3-(2-メチル **-ピリジン-3-イル)-2-[2-(チアゾール-2 -イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン;** (S) -6-フルオロー3-(2-メチルーピリジンー $3-4\mu$) $-2-[2-(2-x)+\mu-x]$ ーイル) ービニル] -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-フルオロー3-(2-メチルーピリジン~ ーイル) ービニル] -3H-キナゾリン-4-オン;

(S)-2-[2-(5-ジエチルアミノメチル-2-フルオローフェニル)ービニル]ー6-フルオロー3ー (2-メチルーピリジン-3-イル)-3H-キナゾリ ン-4-オン; (S) -6-フルオロ-2-[2-(2) -フルオロ-5-ピロリジン-1-イルメチル-フェニ ルー2ーイル)ービニル]ー3ー(2ーメチルーピリジ ン-3-4ル) -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-000-ピリジン-3-4ル)-2-[2](2-フルオローフェニル) ービニル] - 3Hーキナ ン-3-イル) -6-フルオロ-2-[2-(6-メチ ルーフェニル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オ ン; $(S) - 3 - (2 - \rho u u - \mu u \bar{\nu} \bar{\nu}) - 3 - 4\mu$ -6-フルオロ-2-[2-(フルオロ-フェニル)-ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-クロロー2ー[2-(2-フルオローフェニル)ービニ [-3-(2-3)]ル]-3-(2-3)]-3+(2-3)ーキナゾリン-4-オン; (S)-6-クロロ-2-[2-(2-フルオローフェニル)ービニル]-3-**(3-メチル-1-オキシ-ビリジン-4-イル)-3** $H-\pm \tau yy - 4 - 4z$; (S) $-3 - \{2 - (3 - 4z)\}$ (2-クロローピリジン-3-イル)-6-フルオロー 4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イ [n] -ビニル] -ベンズアルデヒド; [S] - [S] - [S][3-(2-クロローピリジン-3-イル)-4-オ キソー3. 4ージヒドローキナゾリン-2-イル]ービ ニル - ベンズアルデヒド; (S) - 3 - (2 - クロロ ーピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-(3-ヒドロキシメチル-フェニル) -ビニル] -3H $ピリジン-3-イル)-2-\{2-[3-(1,4-ジ$ オキサー8ーアザースピロ「4.5] デセンー8ーイル メチル) - フェニル] - ビニル} - 6 - フルオロー3H ーキナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-{2-[3 - (4-ピロリジン-1-イルーピペリジン-1-イル メチル) -フェニル] -ビニル} -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -2-{2-[3-(2-クロロービ リジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, ンゾニトリル; $(S) - 2 - \{2 - [3 - (2 -) 1]$ ロロロ ーピリジン-3-イル)-4-オキソ-3,4ージヒド ローキナゾリンー2ーイル]ービニル}ーベンゾニトリ ν ; (S) $-2 - [2 - (2 - 7)\nu + ($ ビニル 1-3-(2-メチルーピリジン-3-イル)- $3H-++yy_1y_2-4-+y_1$; (S) $-3-(2-p_1)$ ローピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-ヒドロキシーフェニル) ービニル] -3H-キナゾリン -4-1; (S) -6-7 μ 1-3-(2-1)50 ーピリジン-3-イル)-2-[2-(2-メチルーチ

アゾール-4-イル-エチル]-3H-キナゾリン-4 リジン-3-イル)-2-[2-(2-ジメチルアミノ - メチルチアゾール - 4 - イル) - ビニル] - 3 H - キ ナゾリン-4-オン: (S)-2-[2-(5-ジェチルアミノメチルー2-フルオローフェニル)ービニル] -6-フルオロー3-(4-メチルーピリジン-3-イ チルアミノメチル-2-{2-[6-フルオロ-3-(4-メチルーピリジン-3-イル)-4-オキソー 3, 4-ジヒドローキナゾリンー2ーイル]ービニル ーベンゾニトリル;(S) -2 - [2 - (5 -ジエチル アミノメチルー2-フルオローフェニル) -ビニル] -6-フルオロー3-(3-メチルーピラジン-2-イ オロー3ー(2ーメチルーピリジン-3ーイル)-2-[2-(2-ジメチルアミノ-メチルチアゾール-4-イル) - ビニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; (S) -6-フルオロ-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-「2-(2-メチル-オキサゾールー 4 - 1 - 1 - 1 - 2 - 1 -(S) -6-フルオロ-3-(2-クロロービリジン-3-イル)-2-[2-(チアゾール-2-イル)-ビ [-3H-キナゾリン-4-オン;(S)-6-フルオロー3-(4-メチルーピリジン-3-イル)-2 - [2-(4-メチルーチアゾール-2-イル)ービニ -クロロービリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-ビニル]-3.H ーキナゾリン-4-オン: および、(S)-6-フルオ 30 -[2-(6-ピロリジン-1-イルメチルーピリジン ロー2-「2-(2-フルオロー5-ピロリジン-1-イルメチルーフェニル)ーエチル]-3-(2-メチル -ピリジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オ ン:

(C) 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ -2-(2-ピリジン-2-イルービニル)-3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-ブロモ-フェニル)-2-(2-ビリジン-2-イルービニル)-3H-キナ ゾリンー4ーオン;6ークロロー2ー(2ーピリジンー 2ーイルービニル)-3-o-トリル-3H-キナゾリ 40 ルピペリジン-1-イルメチル)-ビリジン-2-イ ン-4-4ン; 3-(2-2)ロローフェニル) -2-**[2-(6-メチルーピリジン-2-イル)-ビニル**] -3H-++yy--4-+y;6-2-12- (6-メチルーピリジン-2-イル)ービニル]-3 ークロローフェニル) -6-フルオロー2-(2-ピリ ジン-2-イルーエチル)-3H-キナゾリン-4-オ ン:6-{2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリン -2-イル]-ビニル}ーピリジン-2-カルボアルデ 50

42 1 ヒド:3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー 2-[2-(6-メチルアミノメチルーピリジン-2- $(6 - \{2 - [3 - (2 - \beta \Box \Box - \beta \Box \Box) - 6 - \beta \Box \})$ ルオロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリンー 2-イル - ビニル - ピリジン-2-イルメチル) -N-メチル-アセトアミド; 3-(2-クロローフェニ ル)-2-「2-(4-ジエチルアミノメチルーピリジ ン-2-イル)ービニル]-6-フルオロ-3H-キナ 10 ゾリン-4-オン:6-{2-[3-(2-クロローフ ェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒド ローキナゾリンー2ーイル]ービニル}ーピリジンー2 -カルボニトリル;3-(2-フルオローフェニル)-2-(2-ピリジン-2-イルービニル)-3H-キナ ゾリン-4-オン:3-(2-ブロモーフェニル)-6 ーフルオロー2ー(2ーピリジン-2ーイルービニル) -3H-++yy--4-+y; 3-(4-yp-2)ークロローフェニル) -6-フルオロ-2-(2-ピリ ジン-2-イルービニル)-3H-キナゾリン-4-オ 20 ν ; 3 - $(2-\rho \mu \mu - \nu \mu - \nu \mu)$ - 2 - $[2-(6-\nu \mu \mu)]$ ジエチルアミノメチルーピリジン-2-イル)ービニ $[\mu]$ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; N - (6 - {2 -オキソー3, 4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-ビニル } ーピリジンー2ーイルーメチル) ーNーエチル ーアセトアミド; 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2-[2-(6-フルオロメチルーピリジン -2-1(1) -1(2) -1(3) -1(4) -1(4) -1(5) -1(7) -1(7) -1(7) -1(7) -1(7) -1(7) -1(7) -1(7) -1(7) -1(7) -1(7) -1(8) -1-2 - 1 -ン; 3-(2-0)ロローフェニル) -2-[2-(6){[エチルー(2-ヒドロキシーエチル)ーアミノ]ー メチル } - 2 - ピリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロー ニル) -6-フルオロ-2-{2-[6-(イソプロビ ルアミノーメチル)ーピリジン-2-イル]ービニル} -3H-++yy-4-+y;3-(2-2-2-7)ェニル) -6-フルオロ-2-{2-「6-(2-メチ ル]ービニル}-3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-0)ミノメチルーピリジン-2-イル)ービニル]-6-フ ルオロ-3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-クロ ローフェニル) -2-[2-(6.-エトキシメチルーピ リジン-2-イル)ービニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロ-フェニル) $-2 - \{2 - [6 - (2, 5 - \mathcal{I}) + \mathcal{I} - \mathcal{I}$ ーイルメチル)-ピリジン-2-イル]-ビニル}-6

クロローフェニル) -6-フルオロ-2-{2-[6-(4-メチルーピペリジン-1-イルメチル)ーピリジ ン-2-イル]ービニル}-3H-キナゾリン-4-オ ン;6-プロモ-2-[2-(6-メチル-ビリジン- $2 - 4\mu$) $- E = \mu - 3 - \alpha - \mu - 3\mu - 3\mu - 4\mu$ リン-4-オン:6-ブロモ-2-(2-ピリジン-2 - イルービニル) - 3 - o - トリル-3H-キナゾリン -4-オン;6-フルオロ-3-(2-フルオロ-フェ ニル) -2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル) -3 H-キナゾリン-4-オン: 1-ベンジル-5-(2-10)2-[2-ヒドロキシ-2-(6-メチルーピリジン-メチルー「1.3]ジオキソラン-2-イル)-2-オ キソー2、3-ジヒドロ-1H-インドール-3-カル ボン酸(3-フェニルカルバモイル-フェニル)-アミ ド;3-(2-クロローフェニル)-6-メチル-2-(2-ビリジン-2-イルービニル)-3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(6-ジメチルアミノメチルーピリジンー2-イ ル) -ビニル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン-4 ーオン;6-フルオロー3-(2-フルオローフェニ ル)-2-「2-(6-メチル-ピリジン-2-イル) 20 2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ニコチノニト ービニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; 3 - (2 -クロローフェニル) -2- [2-(6-{[(2-ジメ チルアミノーエチル)ーメチルーアミノ]ーメチル}ー ピリジン-2-イル)ービニル]-6-フルオロ-3H ーキナゾリンー4ーオン;3-(2-クロローフェニ ル) -6-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシメチ ルーピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリ ェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒド ローキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ピリジン-2 30 ゾリン-4-オン:2-「2-(3-ジエチルアミノメ ーフェニル) -6-フルオロ-4-オキソー3、4-ジ ヒドローキナゾリンー2ーイルーービニルトーピリジン -2-カルボアルデヒド;3-(2-ブロモーフェニ ル) -2-「2-(6-ジエチルアミノメチルーピリジ ン-2-イル) -ビニル] -6-フルオロ-3H-キナ ゾリン-4-オン;3-(2-ブロモ-フェニル)-2 [2-(6-ジエチルアミノメチルーピリジン-2-イル) - ビニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; 酢酸 **6-{2-[3-(2-ブロモ-フェニル)-6-フル 40 (2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒ** オロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリンー2 -イル] -ビニル} -ビリジン-2-イルメチルエステ - 「2-(6-メトキシメチルーピリジン-2-イル) -ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン:ジエチルア -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドローキナ ゾリンー2ーイル]ービニル}ーピリジンー2ーイルメ チルエステル:6-フルオロ-3-(2-メチルーピリ

ルー4-イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オ ン:3-(2-プロモーフェニル)-6-フルオロ-2- [2-(6-ヒドロキシメチルーピリジン-2-イ ル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン;およ - [2-(6-ピロリジン-1-イルメチルーピリジン -2-1(1) -2(1) -3ン:

(D) 6-クロロ-3-(2-クロロ-フェニル)-2- 1ル) - ビニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン;ソー3, 4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル } ーニコチノニトリル; 2 ー {2 ー 「3-(2-クロローピリジン-3-イル)-6-フル オロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリンー2 -イル]-1-ヒドロキシーピニル}-ニコチノニトリ ニル)-4-オキソー3,4-ジヒドローキナゾリンー リル; 3-(2-0)ロローフェニル) -2-[2-(3)]-ジエチルアミノメチル-フェニル)-2-ヒドロキシ -エチル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オ ン:3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ-2 - 「2-(3-ピロリジン-1-イルメチルーフェニ ル) -2-ヒドロキシーエチル] -3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロローピリジン-3-イル)-2-「2-(3-ジエチルアミノメチル-フェニル)-2-ヒドロキシーエチル]-6-フルオロ-3H-キナ チルーフェニル) -2-ヒドロキシーエチル] -6-フ ルオロー3-(2-フルオローフェニル)-3H-キナ **ゾリン-4-オン:2-[2-(3-ジエチルアミノメ** チルーフェニル) -2-ヒドロキシーエチル] -3-(2-フルオローフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン:2-{2-[3-(2-クロローピリジン-3-イル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ ーキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル} -6-メチルーニコチノニトリル;2-{2-[3-ドローキナゾリンー2ーイル] -1-ヒドロキシービニ ークロロー3ー(2ークロローフェニル)ー4ーオキソ -3, 4-3ドロキシービニル } - 6 - メチルーニコチノニトリル; オロー4ーオキソー3, 4ージヒドローキナゾリンー2 ーイル] -1-ヒドロキシービニル} -6-フルオロー ニコチノニトリル;2-{2-[3-(2-クロローフ ジンー3-イル)-2-[2-(2-メチルーチアゾー 50 ェニル)-6-フルオロー4-オキソー3,4-ジヒド

45 ローキナゾリンー2ーイル]ー1ーヒドロキシービニ μ - 4 - フルオローベンゾニトリル; 2 - {2 - [3] - (2-クロローフェニル) - 6-フルオロー4-オキ ソー3.4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル > - 4 - メチルーベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキ ン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル)-6-メチ ルーニコチノニトリル;2-{2-[3-(2-メチル [3.2-d] ピリミジン-2-イル] -1-ヒドロキ シービニル } - 6 - メチルーニコチノニトリル; 2 - $\{2 - \lceil 3 - (2 - \beta \alpha \alpha - \beta \beta \gamma - 3 - 3 - 3 \gamma \alpha - 3 \gamma - 3 \gamma$ ーオキソー3、4ージヒドローチエノ[3.2-d]ピ リミジン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル}-4 ーメチルーベンゾニトリル;2-{2-[3-(2-ク ロローフェニル) - 4 - オキソ-3, 4 - ジヒドローチ エノ[3.2-d] ピリミジン-2-イル] -1-ヒド ロキシービニル } - 4 - フルオローベンゾニトリル; 2 - {2-[3-(2-フルオローフェニル)-4-オキ 20 ソー3, 4ージヒドローチエノ[3, 2-d]ピリミジ ン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル}-4-メチ ルーベンゾニトリル;2-{2-[3-(2-クロロー フェニル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドローチエノ [3.2-d] ピリミジン-2-イル] -1-ヒドロキ シービニル } ーベンゾニトリル; および、2 ー {2-[3-(2-クロロービリジン-3-イル)-4-オキ ソー3, 4-ジヒドローチエノ[3, 2-d] ピリミジ ン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル}ーベンゾニ トリル: 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ 30 -3H-キナゾリン-4-オン: 3-(2-クロローフ -2-「2-ヒドロキシ-2-(2-メチルーチアゾー ルー4-イル)ービニル]-3H-キナゾリン-4-オ ン; 3-(2-)ロローフェニル) -6-フルオロ-2 - [2-ヒドロキシ-2-(6-メチルーピリジン-2 - 1- {2-[3-(2-クロローフェニル) - 6-フルオ ロー4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル}-6-メチルーニコ チノニトリル; $2 - \{2 - [3 - (2 - 0)] - 0\}$ ル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ- 40 -ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ) -メ キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル}-ニコチノニトリル; 2 - {2 - [3 - (2 - クロローフ ェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3、4-ジヒド ローキナゾリンー2ーイル]ー1ーヒドロキシービニ ーピリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソー 3, 4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒド ロキシービニル } - 6 - メチルーニコチノニトリル; 3 -(2-0)ーヒドロキシー2ーピリジン-2-イルービニル)-3 50 ル]-3H-キナゾリン-4-オン:6-クロロ-3-

H-キナゾリン-4-オン;2-{2-[6-フルオロ -3-(2-メチルーピリジン-3-イル)-4-オキ ソー3, 4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-1-. ヒドロキシービニル ーベンゾニトリル; 2-{2-「3-(2-クロローピリジン-3-イル)-6-フル オロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリンー2 - イル] - 1 - ヒドロキシービニル} - ベンゾニトリ ル;および、3-(2-2)ロローフェニル)-2-[2]- (6-ジエチルアミノメチル)-ビリジン-2-イ -フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-チエノ 10 ル)-2-ヒドロキシービニル]-6-フルオロ-3H ーキナゾリンー4ーオン:3-(2-クロローフェニ ν) -6-7ルオロー2 -[2-(2-7)ルオローフェ ニル) -2-ヒドロキシーエチル] -3H-キナゾリン -4-オン;

> (E) 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ −2−[(ビリジン−2−イルメチル)−アミノ]−3 メチルーフェニル) -2-[(ビリジン-2-イルメチ ル) -アミノ] -3H-キナゾリン-4-オン;3--フルオロフェニルーメチル) -アミノ] -3H-キナ ゾリン-4-オン;3-(2-クロローフェニル)-2 - [(2 -シアノフェニルーメチル) -アミノ] - 6 -フルオロー3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-ク ロローフェニル) -2-[(6-ジェチルアミノメチル ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-6-フルオロ -3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロ-フ ェニル) -6-フルオロ-2-[(6-ピロリジン-1 ーイルメチルーピリジン-2-イルメチル)-アミノ] ェニル) -2-[(3-ピロリジン-1-イルメチルー フェニルアミノ) -メチル] -3H-チエノ[3.2d] ピリミジンー4ーオン:3-(2-メチルーフェニ ル) -2 - [(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェ [-1] ピリミジン-4-オン;3-(2-クロローフェニル) -3H-チエノ[3.2-d]ビリミジン-4-オン; チル] - 3 H - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 4 -オン;2-{[3-(2-クロロービリジン-3-イ ル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドローチエノ[3, 2 -d]ピリミジン-2-イルメチル]-アミノ}-ベン ゾニトリル;3-(2-クロローフェニル)-2-[(3-ピロリジンー1ーイルメチルーフェニルアミ ノ) - x チル] - 3H - + + y リン- 4 - + y; 6 - 6ロロー3-(2-クロローフェニル)-2-[(3-ピ ロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)ーメチ

(2-クロローフェニル) -2-[(3-ジエチルアミ ノメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾ リンー4ーオン:6-クロロー3-(2-クロロービリ ジン-3-イル)-2-[(3-ジエチルアミノメチル -フェニルアミノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4 ーオン;6-クロロー3-(2-トリフルオロメチルー フェニル)-2-[(3-ジエチルアミノメチル-フェ ニルアミノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4-オ ン;2-{3-(2-クロロービリジン-3-イル)-4-xキソー3, 4-xビドローキナゾリンー2ーイル 10 オン;および、3-(2-2)ロローフェニル) -6-7メチル] ーアミノ } ーベンゾニトリル: 2 ー { [3-3. 4 - ジヒドローキナゾリン - 2 - イルメチル] - ア ミノ}ーベンゾニトリル;2ー{[6-フルオロー3-(2-メチルーフェニル) -4-オキソー3.4-ジヒ ドローキナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}-ニコ -4-オキソ-3, 4-ジヒドローキナゾリン-2-イ ルメチル]-アミノ}-ニコチノニトリル:2-{「3 -4-オキソ-3, 4-ジヒドローキナゾリン-2-イ ルメチル〕-アミノ》-ベンゾニトリル:3-{[3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロー4-オキソ -3,4-ジヒドローキナゾリン-2-イルメチル]-アミノ} ーベンゾニトリル;3-(2-クロローフェニ ル) -2-[(3-ジエチルアミノメチル-フェニルア ミノ) -メチル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン: 3-(2-クロローフェニル) -6-フルオ ロー2-(ピリミジンー1-イルアミノメチル)-3H ーキナゾリン~4~オン: 3~(2~クロロービリジン 30 が炭素であり; R¹、R²、R³、R¹およびR³の各々 $-3-4\mu$) $-6-7\mu$ 4 μ 2 - $(m-1)\mu$ 7 = 2- メチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; 3 - (2 - 1)クロローピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[(6-メチルーピリジン-2-イルアミノ)-メチ $[\mu]$ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; 3 - (2 - クロロ ーフェニル) -6-フルオロ-2-(ビリジン-2-イ ルアミノメチル)-3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロービリジン-3-イル)-6-フルオロー 2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルア ミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン:6- 40 であり、該ヘテロ芳香族環が5員環ヘテロ芳香族環また フルオロー3ー(2ーメチルーピリジン-3ーイル)-2-[(3-ピロリジン-1-イルメチルーフェニルア ミノ) -メチル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; 3 --フルオローベンジルアミノ)-メチル]-3H-キナ ゾリン-4-オン; N-(3-{[3-(2-クロロー フェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒ ドローキナゾリンー2ーイルメチル] -アミノ} -フェ ニル)ーアセトアミド;3-(2-クロローフェニル)

チルーフェニルアミノ) - メチル] - 3H-キナゾリン -4-オン:2-{[3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー4-オキソー3, 4-ジヒドローキナゾ リン-2-イルメチル [-アミノ] ニコチノニトリル: 3-(2-クロロービリジン-3-イル)-6-フルオ ロー2ー[(2-フルオローフェニルアミノ)ーメチ $[\mu] - 3H - キナゾリン - 4 - オン: 3 - (2 - クロロ)$ ーフェニル) -6-フルオロ-2 - [(2-フルオロー フェニルアミノ)ーメチル]ー3H-キナゾリンー4ー ルオロー2ー[(6-メチルーピリジン-2-イルアミ ノ)ーメチル]-3H-キナゾリン-4-オン:ならび

48

(F) 式:

【化13】

「式中、V、X、YおよびZは、全て炭素であるか、ま-たは、それらのうちの1つが窒素であり、かつ、その他 が、独立に、水素、ハロゲン、(C, - C₆) アルキル、 トリフルオロメチル、シアノ、(C₁-C₅)アルコキ シ、(C, -C。)アルキルチオおよびC(=O)-O-(C₁-C₆)アルキルから選択されるが、ただし、 (a) V, XおよびZが炭素である時、R¹は、R¹と同 一であることはできず; (b) R'およびR'の少なくと も1つは、水素以外である必要があり; (c) V、X、 YまたはZが窒素である時、それぞれ、R¹、R¹、R² またはR'は、存在せず;環Aが、縮合ヘテロ芳香族環 は6員環へテロ芳香族環であり、その6員環へテロ芳香 族環は、二環系の両環に共通な炭素原子と合わさって、 式:

【化14】

を有し、その5員環へテロ芳香族環は、二環系の両環に 共通な炭素原子と合わさって、式: 【化15】

を有し、前記環の位置 "A"、 "B"、 "D" および "E"は、独立に、炭素または窒素から選択されてもよ く;前記環の位置"F"、"G" および"J"は、独立 に、炭素、窒素、酸素または硫黄から選択されてもよい が、ただし、(a) "F"、"G" または "J" の2つ より多くがヘテロ原子である場合、前記5員環ヘテロ芳 香族環は、(1,2,3)-トリアゾール、(1,2, 3) チアジアゾール、(1, 2, 5) チアジアゾールお よび(1,2,5)オキサジアゾールからなる群より選 択され; (b) "F"、"G" または "J" のうちの2 つがヘテロ原子である場合、そのヘテロ原子1つのみ が、酸素または硫黄であってもよく; 前記縮合ヘテロ芳 香族環は、水素; $(C_1 - C_6)$ アルキル; ハロゲン; ト リフルオロメチル; アミノー (CH₂) , -; (C₃- $PN+N-P \ge J-(CH_2)_n-(C_1-C_6)PN-J$ $+ > ; E \vdash \Box + > (C_1 - C_6) P \cup + \cup ; (C_1 - C_6)$ $P \mathcal{L} + \mathcal{L} - \mathcal{L} - \mathcal{L} = \mathcal{L} - \mathcal{L} = \mathcal{L} + \mathcal{L} - \mathcal{L} = \mathcal{L} + \mathcal{L} - \mathcal{L} = \mathcal{L} + \mathcal{L} + \mathcal{L} + \mathcal{L} = \mathcal{L} + \mathcal{L}$ $_{1}-C_{5}$) $PN+N-CO-O-(C_{1}-C_{6})$ PN+N $-: (C_1 - C_6) P \mu + \mu - O - CO - O - (C_1 - C_2) P \mu + \mu - O - CO - (C_1 - C_2) P \mu + \mu - O - CO - (C_2 - C_2) P \mu + \mu - O - CO - (C_1 - C_2) P \mu + \mu - O - CO - (C_1 - C_2) P \mu + \mu - O - CO - (C_1 - C_2) P \mu + \mu - O - CO - (C_1 - C_2) P \mu + \mu - O - CO - (C_1 - C_2) P \mu + \mu - O - CO - (C_1 - C_2) P \mu + \mu - O - CO - (C_1 - C_2) P \mu + \mu - O - CO - (C_1 - C_2) P \mu + \mu - O - CO - (C_1 - C_2) P \mu + \mu - O - CO - (C_1 - C_2)$ C_s) $P \mathcal{N} + \mathcal{N}$; ($C_1 - C_6$) $P \mathcal{N} + \mathcal{N} - CO - O -$; EFD=0; $-NO_2$; $R^{15}-C$ (=0) -; $R^{15}-O$ $-C (= O) - ; i (C_1 - C_6) r i + i - N - C (= O) r i - N -$ O) -; (C₃-C₇) シクロアルキルおよびR¹⁵-NH -C(=0) -; $x \in VC$, $\cap C$, $(C_1 - C_2)$ $\cap C$ ル、-CNまたは-CF,で任意に置換されたフェニル より選択される置換基と追加の結合を形成することので きる炭素または窒素のいずれか上を、任意に、独立に、 置換されていてもよく;R°は、式Ph¹で表されるフェ ニルまたは5員環へテロ環もしくは6員環へテロ環であ り、その6員環へテロ環は、式:

【化16】

[式中、"N"は、窒素である。]を有し、前記環の位 置"K"、"L" および"M"は、独立に、炭素または たは "M" の1つのみが窒素であってもよく; その5員 環へテロ環は、式:

【化17】

を有し、前記環の位置 "P"、 "Q" および "T" は、 10 独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄より選択されても よく、ただし、 "P" 、 "Q" または "T" の1つのみ が酸素または硫黄であってもよく、 "P"、 "Q"また は"T"の少なくとも1つは、ヘテロ原子である必要が あり;前記Ph1は、式:

【化18】

[式中、各R¹ は、独立に、水素または($C_1 - C_5$)ア ルキルである。]で表される基であり; R°、R¹°およ びR11の各々は、水素;1個~3個のハロゲン原子で任 意に置換された(C₁-C₆)アルキル;ハロ;CF₁; 1個~3個のハロゲン原子で任意に置換された(C₁- C_s) $P \mathcal{V} = P \mathcal{V} + P \mathcal$ - (CH₂)。-; (C₁-C₆) アルキル-NH-(CH 30 2),-:ジ(C1-C6)アルキル-N-(CH2),-; (C_3-C_7) > 0 $_{2}N-(C=O)-(CH_{2})_{0}-;(C_{1}-C_{6})$ PN+ $JV - HN - (C = O) - (CH_2)_p - ; \mathcal{I}(C_1 - C_6)$ $T \mu + \mu - N - (C = O) - (C H_2)_{p} - ; (C_1 - C_2)_{p} = (C_1 - C_2)_{p}$ C,)シクロアルキル-NH-(C=O)-(CH₂), $-; R^{16}O - (C = O) - (CH_2)_s -; (C_1 - C_6)$ アルキルー(O=C)-O-(C_1-C_6)アルキルー; $(C_1 - C_6)$ $\mathbb{P} \mathbb{N} + \mathbb{N} - \mathbb{O} - (\mathbb{O} = \mathbb{C}) - \mathbb{O} - (\mathbb{C}_1 - \mathbb{C}_2)$ $C_{\mathfrak{b}}$) $- \mathcal{P} \mathcal{N} + \mathcal{N} -$; $(C_{\mathfrak{1}} - C_{\mathfrak{b}}) \mathcal{P} \mathcal{N} + \mathcal{N} -$ (O= 40 C) -O-; (C₁-C₅) アルキル- (O=C) -NH $-(CH_2)_{p}-;H(O=C)-NH-(CH_2)_{p}-;$ $(C_1 - C_6) r \nu + \nu - (O = C) - N [(C_1 - C_6)]$ PN+N] (CH₂),-; H (O=C)-N-[(C₁ $-C_6$) P_1 $(=O) - (CH_2)_{a} - ; (C_1 - C_6) T N + N - C$ $(=0) - ; (C_1 - C_6) r \nu + \nu - 0 - C (=0)$ $-; R^{15} - (CH_2), -O-C (=O) -; T \ge J (CH_1)_{,-}: LFU + b - (C_1 - C_6) P + h + h - ;$ $(C_1 - C_6) P \nu + \nu - O - (C_1 - C_6) P \nu + \nu - ;$ 窒素から選択されてもよく、ただし、"K"、"L"ま 50 および、シアノから選択され; R7、R12 およびR13の

各々は、独立に、水素;1個~3個のハロゲン原子で任 意に置換された $(C_1 - C_6)$ アルキル; ハロゲン; CF 』; 1個~3個のハロゲン原子で任意に置換された(C, $-C_6$) $P \mathcal{N} = \mathbb{C}_6$) $P \mathcal{N} = \mathbb{C}_7$ $O - (CH_2)_{0} - ; (C_1 - C_6) T \mu + \mu - NH -$ H_2), -; $\mathcal{V}(C_1 - C_6)$ \mathcal{V} \mathcal{V} + \mathcal{V} - \mathcal{V} $-; H_2 N - (C = O) - (CH_2), -; (C_1 - C_6)$ アルキル $-HN-(C=O)-(CH_2)_0-; ジ(C_1)_0$ $-C_6$) $PN+N-(C=O)-(CH_2)_p-;$ $(C_3 - C_7)$ ≥ 2 H_2),-; $R^{15}O-(C=O)-(CH_1)$,-; $(C_1$ $-C_{6}$) $PN+N-(O=C)-O-(C_{1}-C_{6})$ PN $+\nu-; (C_1-C_5) r\nu+\nu-O-(O=C)-O (C_1-C_6)-r\nu+\nu-;(C_1-C_6)r\nu+\nu (O=C) - O-; (C_1-C_6) P N + N - (O=C)$ $-NH-(CH_2)_{\bullet}-;H(O=C)-NH-(C$ H_{2}),-; $(C_{1}-C_{6})$ P N + N - (O = C) - N $[(C_1 - C_6) r \mu + \mu] (CH_2)_{a}; H(O=C) N - [(C_1 - C_6) P \nu + \nu] (CH_2)_{,-}; E F \mu + 20$ シ; H-C(=O)-(CH₂)。-; (C₁-C₆)アル $+\mu-C$ (=0) -; (C_1-C_6) $P\mu+\mu-O-C$ $(=0) - ; R^{15} - (CH_2), -O-C (=0) - ; T$ $> 1 - (CH_2)_p - (C_1 - C_6)$ $> 1 - C_6$ \mathcal{N} -; (C_1-C_6) $\mathcal{P}\mathcal{N}$ + \mathcal{N} -O- (C_1-C_6) $\mathcal{P}\mathcal{N}$ + ルー; - C HO; および、シアノから選択され; 各R14 は、独立に、水素またはハロゲンであり;各R16は、独 立に、水素、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アル キルー (C=O) ー、 (C_1-C_6) アルキルーOー (C=0) -, (C_1-C_6) T N + N H - (C=0) -またはジ($C_1 - C_6$)アルキル-N - (C = O) -であ り;各々は、水素、シアノ、(C₁-C₆)アルキル、ハ ロゲン、トリフルオロメチル、-CHOまたは(C,- C_{\bullet}) アルコキシであり; nは、 $0 \sim 3$ の整数であり; pは、0~3の整数であり;点線で表した結合は、任意 の二重結合であるが; ただし、R11が水素である時、R 13 およびR11の1つは、水素以外である。] で表される アトロプ異性体;であると定義される方法に係る。

[00006]上記方法の具体的な実施態様において、前記ドーパミンアゴニスト療法は、Lードーパの投与、ま 40 たは、例えば、カルビドーパまたはベンゼルアジドのような抹消ドーバデカルボキシラーゼの阻害剤と組み合わせたLードーパの投与を含む処置である。

【0007】上記方法のもう1つの具体的な実施態様に おいて、前記化合物は、群(A)の化合物またはその薬 学的に許容可能な塩である。

【0008】上記方法のもう1つの具体的な実施態様に おいて、前記化合物は、群(B)の化合物またはその薬 学的に許容可能な塩である。

【0009】本発明は、また、哺乳動物、例えば、ヒト

52 におけるドーパミンアゴニストに付随するジスケネジーを処置する方法であって、前記哺乳動物に、AMPAレセプター拮抗有効量の群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)もしくは(F)の化合物、または、前記化合物の選挙的に許容可能な損を投与するととを含み

化合物の薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、 群(A)、(B)、(C)、(D)、(E) および (F)が上記定義した通りである方法に係る。 【0010】本発明は、また、哺乳動物、例えば、ヒト のドーパミンアゴニスト療法療に付随するジスケネジー 10 を処置する方法であって、前記哺乳動物に、PCT国際出 願公報No. WO 97/19066に記載されているAMPAレセ プター: Neurosearch (Denmark) によって開発され、市販 されている化合物 "NS-1201" または "NS-4 09"; Eli Lilly (United States)の化合物"LY-311446 (2-アミノ-3-(2-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ)フェニル)プロ ピオン酸)、 "LY-300164 (7-アセチル-5 - (4-アミノフェニル)-8(R)-メチル-8,9 -ジヒドロ-7H-1, 3, -ジオキソロ(4, 5h)(2, 3) ベンゾジアゼピン)、"LY-29360 6"、"LY-293558"もしくは"GYKI-5 3655" または20th CINP (Melboume), 1996, Abs S-40-1に記載されている全てのAMPAアンタゴニス ト; Novo Nordisk(Denmark)の化合物"NNC-07-0775"もしくはPCT国際出願公報No. WO 96/15100に 記載されている全てのAMPAアンタゴニスト;Sympho ny Pharmaceuticals(United States)の化合物"SYM -2206"(4-(アミノフェニル)-1-メチルー 6, 7-(メチレンジオキシ)-N-ブチル-1, 2-ジヒドロフタラジン-2-カルボキサミド)もしくはJo urnal of Medicianal Chemistry, 1996, 39, 343に記載 されている全てのAMPAアンタゴニスト; Servier(Fr ance)の化合物 "S-17625" (6, 7-ジクロロ -2-(1H)-オキソキノン-3-リン酸もしくはJo urnal of Medicinal Chemistry, 1996, 39, 197に記載 されている全てのAMPAアンタゴニスト;2-カルボ キシー1-メチル-7-トリフルオロメチルイミダゾ (1.2-a) キノキサリン-4 (5H) -オンもしく はPCT国際公報Nos. WO 95/21842、WO 96/08492およびWO 96/08493に記載されている全てのAMPAアンタゴニス ト:6-(4-ピリジニル)-1H-1, 2, 3-トリ アゾロ(4.5-a)ピリミジン-4-(5H)-オン もしくはJournal of Medicinal Chemistry 1995, 38, 5 87に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト;PC T国際公報Nos. WO 94/26747、WO 95/19346、WO 95/1259 4、WO 95/02601、WO 95/26342、WO 95/26349、WO 95/26 350、W095/26351、W0 95/26352::W0>96/31511およびW0 95/02602に記載されている全てのAMPAアンタゴニス ト; 2-アミノー3-(3-ヒドロキシ-5-(2-チ 50 エニル) イソオキサゾール-4-イル) プロピオン酸も

53 しくはPCT国際公報No. WO 95/12587に記載されている全 てのAMPAアンタゴニスト; Symphony Pharmaceutica 1(United States)の化合物 "SYM-2250"; Serv ier(FRance)の化合物 "S-18986" もしくは13th Int. Symp. Med. Chem. (Paris), 1994,Abs P29に記載 されている全てのAMPAアンタゴニスト; Warner-Lam bert(United States)の化合物 "NNC-07-920 2もしくは208th ACS (Washington,DC), 1994,Abs MEDI 170亿記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; 化合物 "IDRA-21" (7-クロロ-3-メチルー 10 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジア ジン-5, 5-ジオキシド)もしくはSoc. Neurosci. A bs (Washington, DC), 1993, Abs 124.7および124.8に 記載されている全てのAMPAアンタゴニスト;Warner -Lambert (United States)の化合物"NS-409"も しくはJ. Med. Chem. 1995, 38,3720又はPCT国際公報No. s. WO 96/08494およびWO 96/08495に記載されている全 てのAMPAアンタゴニスト; Neurosearch (Denmark)の 化合物"NS-393"; Symphony Pharmaceuticals(U nited States)の化合物 "SYM-2101"、"SY M-2007" および"SYM-2057"; Cortex P harmaceutical(United States)の化合物AMPAAle x''(1-(1, 3-x))ボニル) ピペリジン) もしくはScrip. 1995, 2088/9, 1 4およびScrip. 1996, 2187, 21もしくはPCT国際公報No. WO 96/38414に記載されている全てのAMPAアンタゴ ニスト: 化合物 "LY-293558" "LY-215 490" およびデカヒドロ-6-(2-(1H-テトラ ゾールー5-イルエチル)-3-イソキノリンカルボン 酸(CAS registry no. 154652-83-2)もしくは3. Med. Ch 30 em., 1993, 36, 2046に記載されている全てのAMPA アンタゴニスト; 化合物"YM-90K"(1, 4-ジ ヒドロー6ー(1Hーイミダゾールー1ーイル)-7-ニトロー2.3-キノキサリンジオン・1 HC1(CAS r egistry no. 154164-30-4またはScrip. 1994, 1972,14 もしくはPCT国際公報No. WO 96/10023に記載されている 全てのAMPAアンタゴニスト; 化合物 "アロラセタ ム" (N-(2-(3-ホルミル-2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル) エチル) -アセトアミド(C AS registry no.119610-26-3) もしくはヨーロッパ特許 40 287988に記載されている全てのAMPAアンタゴニス ト; Warner-Lambertの化合物"NS-257"; Novo N ordisk(Denmark)の化合物 "NNC-07-9202" もしくはヨーロッパ特許283959およびScience, 1988, 2 41,701に記載されている全てのAMPAアンタゴニス ト:および、Roche(Switzerland)の"アニラセタム"も しくは1-(4-メトキシベンジル)-2-ピロリジノ ン(CAS registry no. 72432-10-1)またはヨーロッパ特 許5143に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト

拮抗有効量を投与することを含む方法に係る。

【0011】本明細書で使用する"処置する"という用 語は、特に断らない限り、このような用語が適用される 疾患または状態あるいはこのような疾患または状態の1 つ以上の症状の進行を逆転、軽減または抑制するか、ま たは、それらを防止することを意味する。本明細書で使 用する"処置"という用語は、"処置する"として上記 定義したような処置を行うことをいう。

【0012】本明細書で使用する"ジスケネジー"とい う用語は、特に断らない限り、いずれかの異常または制 御不能な運動を意味し、例えば、舞踏病、震え、バリス ムス、ジストニア、アテトーシス、ミオクローヌスおよ びチックが挙げられるが、これらに限定されるものでは ない。

【0013】本明細書で使用する"ドーパミンアゴニス ト療法"という用語または語句は、特に断らない限り、 ドーパミンレセプター刺激を増大する療法、例えば、ド ーパミンレセプターを直接刺激する療法(例えば、ブロ モクリプチン)およびドーパミンのレベルを増大する療 20 法(例えば、L-ドーパまたはドーパミン代謝を阻害す る薬剤)が挙げられるが、これらに限定されるものでは ない。ドーパミンアゴニスト療法としては、例えば、1 種以上の以下の薬剤: L-ドーパ; L-ドーパデカルボ キシラーゼ阻害剤、例えば、カルビドーパまたはベンゼ ルアジド、ブロモクリプチン、ジヒドロエルゴクリプチ ン、エチスレルジン、AF-14、アラプチド、ペルゴ リド、ピリベジル、ドーパミンD1レセプターアゴニス ト、例えば、A - 6 8 9 3 9、A - 7 7 6 3 6、ジヒド レキシンおよびSKF-38393; ドーパミンD2レ セプターアゴニスト、例えば、カルベルゴリン、リスラ イド、N-0434、ナカサゴリド、PD-11844 0、プラミペキソール、キンピロールおよびロピニロー ル;ドーパミン/β-アドレナリン作働性レセプターア ゴニスト、例えば、DPDMSおよびドーペキサミン: ドーパミン/5-HT取り込み阻害剤/5-HT-1A アゴニスト、例えば、ロキシンドール;ドーパミン/オ ピエイトレセプターアゴニスト、例えば、NIH-10 494; α2-アドレナリン作働性アンタゴニスト/ド ーパミンアゴニスト、例えば、テルグライド;α2-ア ドレナリン作働性アンタゴニスト/ドーパミンD2アゴ ニスト、例えば、エルゴリン類およびタリペキソール; ドーパミン取り込み阻害剤、例えば、GBR-1290 9, GBR-13069, GYK1-52895および NS-2141; モノアミンオキシダーゼーB阻害剤、 例えば、セレギリン、N-(2-ブチル)-N-メチル プロパルギルアミン、N-メチル-N-(2-ベンチ ル)プロパルギルアミン、AGN-1133、エルゴッ ト誘導体、ラザベマイド、LU-53439、MD-2 80040およびモフェギリン;および、COMT阻害 からなる群より選択される化合物のAMPAレセブター 50 剤、例えば、CGP-28014、エンタカボンおよび

トルカポンが挙げられるが、これらに限定されるもので はない。本発明でいうドーパミンアゴニスト療法は、中 枢神経系の疾患、例えば、パーキンソン病の処置で使用 されるが、これに限定されるものではない。

【0014】本明細書で使用する"ドーパミンアゴニス ト療法付随のジスキネジー"という用語または語句は、 特に断らない限り、ドーパミンアゴニスト療法の過程で 付随するか従うか、または、ドーパミンアゴニスト療法 によって生ずるか、関連して生ずるか、または、悪化す る全てのジスキネジーを意味し、ジスキネジーおよびド 10 ーパミンアゴニスト療法は、上記定義した通りである。 【0015】上記した群(A) および(B) の化合物に おいて、各化合物の最初に出てくる"(S)"と言う表 示は、アトロブ異性体としての各化合物の配置を言う。 群(F)の化合物も、また、アトロプ異性体であり、群 (C)、(D) および(E) の化合物は、アトロブ異性 体を包含する。アトロプ異性体とは、分子内の単結合の 周りの回転が分子のその他の部分との立体的相互作用の米

上記構造式において、太線は、2-クロロフェニル基の 太線原子がキナゾリン環の平面の上側に存在するように 30 立体的に拘束されていることを示す。この立体的拘束 は、キナゾリン環の3位の窒素を2-クロローフェニル 基に結合する単結合の周りの自由回転を妨げる回転エネ ルギー障壁による。上記(S)配置は、また、群(F) の式(I)において例示される。群(A)、(B)およ び(F)のその他の化合物は、上記例示した構造標識 "(S)配置"と類似の(S)配置を有する全てアトロ ブ異性体である。群(C)、(D)および(E)の化合 物は、また、上記例示した(S)および(R)配置に対 応する(S)および(R)配置を有するアトロブ異性体 40 として存在することができ、アトロプ異性体として単離 することができる。

【0017】上記アトロブ異性体に加えて、群(A)、 (B)、(C)、(D)、(E) および(F) の化合物 は、キラル中心を有し、したがって、異なるエナンチオ マーおよびジアステレオ異性体形として存在することが できる。本発明は、群(A)、(B)、(C)、

(D)、(E)および(F)の化合物の全ての光学異性 体および全ての立体異性体ならびにそれらの混合物に係 り、それぞれ、それらを含有または使用する上記定義し 50 に許容可能な塩基塩類を製造するために使用することの

* 結果として妨害されるかまたは著しく遅くなり、単結合 の両端の置換基が非対称である時に生ずる配座異性体で ある。アトロブ異性体の詳細な解説は、Jerry March, A dvannced Organic Chemistry, 101-102(4th ed. 1992) およびOki, Tor. Stereochem., 14, 1-81(1983)に見る ととができる。群(A)、(B) および(F) のうちの 各化合物は、アトロプ異性体と同一の(S)配置を有す る。との配置は、米国仮特許出願Nos. 60/038905(19 97年2月28日に出願) および60/038540(1997年 2月28日に出願) に記載されており、この両者を上記 のように参照する。この配置は、(S)-3-(2-ク ロローフェニル) -2-「2-(5-ジェチルアミノメ チルー2-フルオローフェニル]-6-フルオロー3日 ーキナゾリン-4-オンである群(A)に列挙された最 初の化合物に関して例示することができる。以下に、両 アトロプ異性体の配置を例示する。

[0016]

【化19】

た処置の全ての方法に係る。

【0018】本発明の方法は、また、群(A)、

(B)、(C)、(D)、(E) および(F) の化合物 の薬学的に許容可能な酸付加塩類の使用に係る。本発明 の前述の塩基化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩類を 製造するために使用される酸類は、非毒性の酸付加塩 類、すなわち、薬理学的に許容可能なアニオン類を含有 する塩類、例えば、塩酸塩、臭素酸塩、ヨウ素酸塩、硝 酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸リン酸塩、酢 酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸クエン酸塩、酒石酸塩、 酒石酸水素塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸 塩、グルコン酸塩、サッカレート、ベンゾエート、メタ ンスルホネート、エタンスルホネート、ベンゼンスルホ ネート、p-トルエンスルホネート、およびバーモエー ト[すなわち、1、1'ーメチレンービスー(2ーヒド ロキシ-3-ナフトエート)]塩を形成するものであ

【0019】本発明は、また、群(A)、(B)、

(C)、(D)、(E)および(F)の化合物の塩基付 加塩類に係る。性質が酸性の群(A)、(B)、

(C)、(D)、(E) および(F) の化合物の薬学的

できる塩基類は、このような化合物と非毒性の塩基塩類 を形成するものである。このような非毒性塩基塩類とし ては、このような薬理学的に許容可能なカチオン類、例 えば、アルカリ金属カチオン類(例えば、カリウムおよ びナトリウム) およびアルカリ土類金属カチオン類(例 えば、カルシウムおよびマグネシウム)、アンモニウム または水溶性アミン付加塩類、例えば、N-メチルグル カミン(メグルミン)、および、薬学的に許容可能な有 機アミン類の低級アルカノールアンモニウムおよびその 他の塩基塩類から誘導されるものが挙げられるが、これ 10 らに限定されるものではない。

[0020]群(A)、(B)、(C)、(D)、

(E) および(F) の化合物は、容易に製造される。群 (A) の化合物は、上記した米国仮特許出願No. 60/038 905(1997年2月28日出願) に記載された1種以 上の方法に従い、アトロプ異性体として製造および分離 することができる。群 (B) の化合物は、上記した米国 仮特許出願No. 60/038540(1997年2月28日出 願) に記載された1種以上の方法に従い、アトロプ異性 体として製造および分離することができる。群(C)の 20 化合物は、上記したPCT国際出願No. PCT/IB97/00134 (1997年2月17日出願) に記載された1種以上の 方法に従い製造することができる。群(D)の化合物 は、上記した米国仮特許出願No. 60/049083 (1997 年6月9日に出願) に記載された1種以上の方法に従い 製造することができる。群(E)の化合物は、上記した。 米国仮特許出願No. 60/049082 (1997年6月9日に 出願)、および、上記した発明者としてBertrabnd L. C henard, Williard M. Welch and Anthony R. Reinhold 連名で1997年7月21日に出願された "Quinazolin 30" -4-oneAMPA Antagonists "と題する米国仮特許出願に記 載された1種以上の方法に従い製造することができる。 群(F)の化合物は、上記した発明者としてBertrand L. Chenard and Willard M. Welch連名で1997年8 月27日に出願されたの "Novel Atropisomers Of 2,3-Disubstituted-(5,6)-Heteroarylfused-Pyrimidin-4-on es"と題する米国仮特許出願に記載された1種以上の方 法に従い製造することができる。

【0021】上記群(A)、(B)、(C)、(D)、 (E) および (F) の化合物は、性質が塩基性であり、 種々の無機および有機酸類と広範に異なる種々の塩類を 形成することができる。このような塩類は、動物に投与 するために薬学的に許容可能である必要があるが、薬学 的に許容不能な塩としての反応混合物より、群(A)、 (B)、(C)、(D)、(E) または(F) の化合物 を最初に単離し、ついで、アルカリ試薬での処理によっ て、後者を簡単に遊離塩基化合物に変換し、続いて、遊 離の塩基を薬学的に許容可能な酸付加塩に変換すること が望ましいことが多い。本発明の方法の塩基化合物の酸 有機溶剤、例えば、メタノールまたはエタノール中で実 質的に当量の選択された無機または有機酸で処理すると とによって容易に製造される。溶剤を注意深く蒸発させ ると、所望される固体塩が得られる。

【0022】群(A)、(B)、(C)、(D)、

(E) および (F) の塩基化合物の薬学的に許容可能な 酸付加塩類を製造するために使用される酸類は、非毒性 の酸付加塩類を形成するもの、すなわち、薬理学的に許 容可能なアニオン類を含有する塩類、例えば、塩酸塩、 塩化臭素塩、ヨウ化水素塩、硝酸塩、硫酸塩もしくは硫 酸水素塩、リン酸塩もしくは酸リン酸塩、酢酸塩、乳酸 塩、クエン酸塩もしくは酸クエン酸塩、酒石酸もしくは 酒石酸水素塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸 塩、グルコネート、サッカレート、ベンゾエート、メタ ンスルホネートおよびパーモエート [すなわち、1, 1'-メチレンービスー(2-ヒドロキシー3-ナフト エート)]塩類である。

【0023】性質が酸性である群(A)、(B)、

(C)、(D)、(E) および(F) の化合物は、種々 の薬理学的に許容可能なカチオン類と塩基塩類を形成す ることができる。このような塩類の例としては、アルカ リ金属塩またはアルカリ土類金属塩、特に、ナトリウム およびカリウム塩類が挙げられる。これら塩類は、全 て、慣用的な技術によって製造される。本発明の薬学的 に許容可能な塩基塩類を製造するために試薬として使用 される化学的な塩基類は、本明細書で記載した群 (A)、(B)、(C)、(D)、(E) および(F) の酸性化合物と非毒性塩基塩類を形成するものである。 これら非毒性塩基塩類としては、ナトリウム、カリウ ム、カルシウムおよびマグネシウム等の薬理学的に許容 可能なカチオン類より誘導されるものが挙げられる。と れら塩類は、対応する酸性化合物を所望される薬理学的 に許容可能なカチオン類を含有する水溶液で処理し、つ いで、得られる溶液を、好ましくは、減圧下で蒸発乾固 することによって容易に製造することができる。これと は別に、これらは、また、酸性化合物と所望されるアル カリ金属アルコキシドとの低級アルカノール溶液を混合 し、ついで、前と同様に、得られる溶液を蒸発乾固する ことによっても製造することができる。いずれの場合に も、所望される最終生成物の収率の最大生成物を得るべ く、反応を確実に完了させるために、化学量論量の試薬 を、好ましくは、使用する。

【0024】AMPAレセプター拮抗作用についての群 (A)、(B)、(C)、(D)、(E)および(F) の化合物のインビトロおよびインビボ活性は、当業者な らば利用可能な方法によって測定することができる。群 (A)、(B)、(C)、(D)、(E)および(F) の化合物の活性を測定するための1つの方法は、ニュー ロンへのAMPAレセプター活性化誘発1'C a'*取り込 付加塩類は、塩基化合物を水性溶剤媒体中または適当な 50 みの阻害による。AMPAレセプター活性化誘発''Ca

²⁺のニューロンへの取り込みの阻害を測定するための具 体的な方法は、以下に、記載する。

59

【0025】ニューロン1次培養

ラット小脳顆粒ニューロンの培養を、Parks, T. N., Ar tman, L. D., Alasti, N and Nemeth, E. F. によりModul ation Of N-Methyl-D-Aspartate Receptor-Mediated In crease in Cytosolic Calcium in Cultured Rat Cerebe llar GranuleCells, Brain Res. 552, 13-22(1991)亿記 載されているようにして製造する。この方法に従い、小 断され、カルシウムーマグネシウムを含まない0.1% トリプシン含有チロード溶液中、37℃で15分間イン キュベートする。ついで、微細穴のパスツールピペット を使用し、組織をすり潰す。細胞懸濁液を穴当たり10 ³細胞でポリーD-リシン被覆96穴組織培養板上に置 く。培地は、Earleの塩、10%熱不活性化された胎児 ウシ血清、2mMのL-グルタミン、21mMのグルコ ース、ペニシリン-ストレプトマイシン(1ml当たり1 ○○単位)および25mMのKClを含む最小必須培地 (Minimal Essential Mediumu) (MEM) からなる。2 4時間後、培地は、10μMのシトシンアラビノースを 含有する新たな培地と置換し、細胞分裂を抑制する。培 養液は、6~8日後に使用する。

【0026】AMPAレセプター活性化-誘発''Ca'' 取り込み

AMPAレセプター活性化-誘発**Ca**取り込みに及

60

ぼす薬剤の効果は、上記したようにして製造されるラッ トの小脳顆粒細胞培養液中で調べることができる。96 穴板内の培養液を血清を含まない培地中でほぼ3時間予 めインキュベートし、ついで、Mg²⁺を含まず、0.5 mMのDTT、10uMのグリシンおよび薬剤を2×最 終濃度で含有する平衡塩溶液(mMで:pH7.4にお ける120NaC1;5KC1;0.33NaH₂P O,; 1. 8CaCl2; 22. 0グルコースおよび1 0.0HEPES) 中で10分間予めインキュベートす 脳は、8日齢のCDラットから取り出され、1mm片に細 10 る。反応は、100μMのAMPAレセプターアゴニス トカイニン酸および¹ C a ² (最終特異活性 2 5 O Ci /m mol)を含有する等容積の平衡塩溶液を迅速に添加する ことによって開始する。25℃で10分後、反応は、15 Ca²⁺含有溶液を吸引することによって停止し、細胞5 Xを添加カルシウムを含有せず0.5mMのEDTAを 含有する氷冷平衡塩溶液中で洗浄する。

> 【0027】ついで、細胞を0.1%トライトン-X1 00中で一晩インキュベーションすることによって溶解 し、ついで、溶解物中の放射活性を測定する。上記した 20 群(A)、(B)、(C)、(D)、(E) および (F)の全ての化合物は、0.5 μM以下の濃度で、5 0%以上もAMPAレセプター活性化誘発''Ca'*取り 込みを阻害した。

[0028]

【表1】

61

表1:AMPA活性試験を使用するICsゥデータ

والا	Δ.	物
化	Ħ	47/

I C s o データ(n M

	またはナノモル濃度)
(S) -3-(2-クロローフェニル) -2-[2	35
ー(6-ジエチルアミノメチルーピリジンー2-イ	
ル) - ビニル] - 6 - フルオロー 3 H - キナゾリン	
-4-オン	,
(S) -6-フルオロー3-(2-メチルーピリジ	22
ンー3ーイル)-2-[2-(2-メチル-チアゾ	
ールー4ーイル) ¬ビニル] -3 H ~キナゾリンー	
4ーオン	
3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2	110
- (2-ピリジン-2-イル・ビニル)-3日-キ	•
ナゾリン-4-オン	
3-(2-プロモーフェニル)-2-(2-ピリジ	120
ン-2-イルービニル)-3H-キナゾリン-4-	
オン	
6ークロロー2-(2ーピリジンー2-イルービニ	115
ル) -3-0-トリルー3H-キナゾリン-4-オ	
ν ·	
3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(6-	173
メチルーピリジン-2-イル) -ビニル] -3H-	
キナゾリン-4-オン	•

化合物

表1(続き)

1	U	10	τ	_	y	(n	IVI	
ま	た	H	+	j	Æ	ル	濃	度)

	41.5
6 - クロロー2~[2~(6 - メチルービリジン	313
-2-イル) -ビニル] -3-o-トリル-3H	
ーキナゾリン-4-オン	
3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2.	140
- (2-ピリジン-2-イル-エチル) - 3H-	
キナゾリンー4ーオン	
6-{2-[3-(2-クロローフェニル)-6-	100
フルオロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾ	
リンー2-イル]-ビニルト-ピリジン-2-カル	•
ボアルデヒド	•
3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2	90
- [2-(6-メチルアミノメチルーピリジン-2	
ーイル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン	
N-(6-(2-[3-(2-クロローフェニル)	74
-6-フルオロー4-オキソー3、4-ジモドロー	
キナゾリン-2-イル] -ビニル} -ビリジン-2	
ーイルメチル)-N-メチル-アセトアミド	
$3-(2-9\pi\pi-7\pm\pi\nu)-2-[2-(4-$. 75
ジエチルアミノメチルーピリジンー2ーイル)ービ	
ニル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン	
6-{2-[3-(2-クロローフェニル)-6-	200
フルオロー4ーオキソー3,4ージヒドローキナゾ	
リンー2-イル]-ビニル}-ピリジン-2-カル	
ボニトリル	

58

ンー4ーオン

H-キナゾリン-4-オン

表1(続き)

<u> </u>	
化 合物	I Csoデータ(n M
	またはナノモル濃度)
3ー(2-フルオローフェニル)-2-(2-ピリ	160
ジン-2-イルービニル) -3H-キナゾリン-4	
ーオン	
3-(2-プロモーフェニル)-6-フルオロー2	120
- (2-ピリジン-2-イル-ピニル)-3H-	
キナゾリンー4ーオン	
3- (2-クロローフェニル) -2- [2-(6÷	74
ジエチルアミノメチルーピリジンー 2 ーイル)~ビ	
ニル] - 3 H - キナゾリン- 4 - オン	•
3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2	57
- [2-(6-フルオロメチルーピリジン-2-イ	
ル) -ビニル] - 3 H - キナゾリン- 4 - オン	

3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2

- {2-[6-(イソプロビルアミノーメチル)-ピリジン-2-イル]-ビニル}-3H-キナゾリ

3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ-2 -(2-[6-(2-メチルーピペリジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-ピニル)-3

3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(6-エチルアミノメチルーピリジン-2-イル)-ビニ ル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン

表1(続き)

Pl.		HE.
íŁ.	台	物

I Csaデータ (n M

またはナノモル濃度)

3-(2-クロコーフェニル) -2-[2-(6]	80
ーエトキシメチルーピリジンー2-イル)-ビニ	
ル] -6-フルオロー3H-キナゾリン-4-オン	
6ープロモー2ー(2-ピリジン-2-イルービ	110 :
ニル) -3-0-トリル-3月-キナゾリン-4	
ーオン	
6-フルオロ-3-(2-フルオローフェニル)	180
- 2 (2-ピリジン-2-イル-ピニル)-3	
H-キナゾリン-4-オン	
3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(6	160
ージメチルアミノメチルーピリジン-2-イル)	
-ビニル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン .	•
4-オン	
3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6	150
- {[(2-ジメチルアミノーエチル)ーメチル	
ーアミノ] -メチルトーヒリジン-2-イル)-	
ビニル] - 6 - フルオロー 3 H - キナゾリンー 4	
ーオン	
3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー	60
2-[2-(6-ヒドロキシメチルーピリジンー	
2-イル) -ピニル] -3H-キナゾリン-4-	
オン	

化 合物

I C 50データ (n M またはナノモル濃度)

	あたはノノトが依
酢酸6ー(2-[3-(2-クロローフェニル)	47
- 6 - フルオロー 4 - オキソー 3 、4 - ジヒドロ	
ーキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ピリジン	
- 2 - イルメチルエステル	
3-(2-プロモーフェニル)-2-[2-(6	39
ージエチルアミノメチルーピリジンー2ーイル)	
ービニル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン-	
オン	
3-(2-プロモーフェニル) -2-[2-(6-	64
ジエチルアミノメチルーピリジンー2ーイル)-	
ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン	
酢酸6-(2-[3-(2-ブロモーフェニル)	114
- 6 - フルオロー4 - オキソー3 ,4 - ジヒドロ	
ーキナゾリンー2ーイル]-ビニル}-ビリジン	
-2-イルメチルエステル	
3- (2-クロローフェニル) -6-フルオロー	40
2-[2-(6-メトキシメチルーピリジン-2	
ーイル) ービニル] ー3Hーキナゾリンー4ーオン	
ジエチルアミノ酢酸6-(2-[3-(2-クロ	130
ローフェニル) -6-フルオロー4-オキソー3	
, 4ージヒドローキナソリン-2-イル]-ビニ	
ルトピリジン-2-イルメチルエステル	

化 合 物

I C soデータ(n M またはナノモル濃度)

6-フルオロー3-(2-メチルーピリジンー3	16
-イル)-2-[2-(2-メチル-チアゾール	•
ー4ーイル)-ピニル]-3H-キナゾリン-4	
ーオン	•
3-(2-ブロモーフェニル)-6-フルオロー	49
2ー[2-(6-ヒドロキシメチルーピリジン-	
2ーイル) ービニル] -3H-キナゾリン-4ー・	
オン	
3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー	37
2-[2-(6-ピロリジン-1-イルメチルー	
ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾ	
リンー4ーオン	
2-{2-[3-(2-クロローピリジン-3-	55
イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジ	
ヒドローキナゾリンー2-イル] -1-ヒドロキ	
シーピニル トーニコチノニトリル	
3-(2-クロローフェニル) -2-[2-(6	3
ージエチルアミノメチル) ーピリジンー 2ーイル)	
-2-ヒドロキシービニル] -6-フルオロ-3	•
H-キナゾリン-4-オン	
2-12-[3-(2-クロロービリジン3-イ	52
ル)-6-フルオロー4-オキソー3,4-ジヒ	
ドローキナゾリンー2ーイル] -1-ヒドロキシ	
ービニル)6-メチルーニコチノニトリル	

ICsoデータ(nM

3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー	13000
2-[2-ヒドロキシ-2-(2-メチルーチア	
ゾールー4ーイル)ービニル]-3 Hーキナブリ	
ンー4ーオン	ů.
3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-	5500
2-[2-ヒドロキシ-2-(6-メチルービリ	
ジンー2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン	
ー4ーオン	
2-{2-[3-(2-クロローフェニル)-6	9
ーフルオロー4ーオキソー3, 4ージヒドローキ	
ナブリン-2-イル]-1-ヒドロキシーピニル)	•
ー6-メチルーニコチノニトリル	
2{2-[3-(2-クロローフェスル)-6	20
ーフルオロー4ーオキソー3, 4ージヒドローキ	
ナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル)	
ーニコチノニトリル	
2-(2-[3-(2-クロローフェニル)-6	130
ーフルオロー4ーオキソー3、4ージヒドローキ	
ナゾリンー2ーイル] ー1ーヒドロキシービニル}	
ーベンゾニトリル	
3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー	250
2-(2-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル	
ーピニル) - 3H-キナゾリン-4-オン	

表1 (続き)

化	Δ.	物
TIL.	F-7	40.

I C 50データ(n M またはナノモル濃度)

2-{2-[6-フルオロ-3-(2-メチル-	119
ピリジン・3ーイル) ・4・オキソー3、4ージ	•
ヒドローキナゾリンー2ーイル] -1-ヒドロキ	
シービニルトーベンゾニトリル	
2-{2-[3-(2-クロロービリジン-3-	52
イル) -6-フルオロ-4-オキソ-3、4-ジ	
ヒドローキナゾリンー2ーイル] -1-ヒドロキ	
シーピニル) ーベンゾニトリル	
3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー	250
2-[2-(2-フルオローフェニル)-2-ヒ	
ドロキシーエチル] -3H-キナゾリン-4-オン	•
3-(2-クロローフェニル)-2-[(3-ビ	2500
ロリジン-1-イルメチルーフェニルアミノ)ー	
メチル] - 3 H - チエノ [3.2 - d] ピリミジ	
ンー4ーオン	
3-(2-クロローフェニル)-2-[(2-フ	25
ルオローフェニルアミノ) -メチル] - 3 H - チ	
エノ[3,2-d] ピリミジン-4-オン	
2-{[3-(2-クロロービリジン-3-イル)	15
-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ	
ーキナゾリンー 2 ーイルメチル] ーアミノ} ーベ	
ンゲニトリル	

化合物

I C soデータ (n M ・ またはナノモル濃度)

	<u> またほう / モ</u>
3 - {3 - (2 - クロローフェニル) - 6 - フル	15
オロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリ	
ンー2ーイルメチル] ーアミノトーベンゾニトリ	
n.	
3- (2-クロローフェニル) -2-[(3-ジ	31
エチルアミノメチルーフェニルアミノ)ーメチル]	
6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン	
3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2	47
- (ピリミジンー2-イルアミノメチル) - 3 H	
ーキナゾリンー4ーオン	•
3-(2-クロローピリジン-3-イル)-6-	3000
フルオロー2ー (mートリルアミノーメチル) ー	
3H-キナゾリン-4-オン	
3-(2-クロロービリジン-3-イル)-6-	53
フルオロー2-[(6-メチルーピリジンー2~	
イルアミノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4	
ーオン	
3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー	145
2- (ピリジン-2-イルアミノメチル)-3H	
ーキナゾリンー4ーオン	,
N-(3-{[3-(2-クロローフェニル)-	258
6ーフルオロー4ーオキソー3,4ージヒドロー	
キナゾリンー2ーイルメチル]アミノ}フェ	
ニル)-アセトアミド	

表 1_(続き)

化合物

I C so データ (n M またはナノモル濃度)

3~(2-クロローフェニル)~6~フルオロ~	11	
2~[(3~ピロリジン-1-イルメチルーフェ		
ニルアミノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4		
ーオン		
2- ([3-(2-クロローフェニル) -6-フ	23	
ルオロー4ーオキソー3,4ージヒドローキナゾ	•	
リンー2-イルメチル] ーアミノトーニコチノニ		
トリル		
3-(2-クロローピリジン-3-イル)-6-	45 -	
フルオロー2 [(2-フルオローフェニルアミ		
ノ 〉~メチル]-3 H-キナゾリン-4ーオン		
3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー	14	
2-[(2-フルオローフェニルアミノ)ーメチ		
ル]-3H-キナゾリン-4-オン		
3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー	259	
2~[(6-メチルーピリジン-2-イルアミノ)		
ーメチル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン		

【0029】以下の処理は、バーキンソン病の処置におけるドーパミンアゴニスト療法付随のジスキネジーの処置において、群(A)、(B)、(C)、(D)、

(E) および (F) の化合物の効能を評価するのに使用 することができる。老齢の雌アカゲザルを以下のように パーキンソン病とする。各サルには、右内頸動脈を介し T、0. 4 mq/kqOMPTP(1-メチルー4ーフェニルー1, 2, 3, 6ーテトラヒドロビリジン)を最初に 注入する。3~6週間の挙動を評価し、安定な片側の欠 陥を有すると判定した後、その動物は、左の内頸動脈を 介して、2回目のMPTP注射を受けさせる。このプロ トコールに従い傷害を受けたサルは、L-ドーパとアポ モルフィネとに対して応答する安定な両側の欠陥を有す ることを示した。一度、サルがパーキンソン病にかかる と、ジスケネジーは、サルを1日2回PHNO((+) -4-プロピル-9-ヒドロキシナフトキサジン) (ド ーパミンアゴニスト)の皮下注射で処置することによっ 40 てほぼ3~6週間かけて誘発される。ジスケネジーは、 PHNO注射後30分で評価し、次の120分間、30 分毎に以下を考慮して評価される。ジスケネジーのタイ ブ (舞踏病、ジストニア);強度(0=不在;1=軽 度:2=中程度:3=重度);および、局所解剖(腕、 足、胴体、全身化)。全てのスコア(0-3)は、5つ の測定値で平均を取る。スコアリングは、コードしたビ デオテープより盲目的に行う。ついで、群(A)、

(B)、(C)、(D)、(E)または(F)の化合物 体製剤は、例えば、溶液、シロップまたは懸濁液の形を をドーパミンアゴニストと一緒に投薬範囲0.05mq/k 50 取ることができ、あるいは、それらは、使用前に水また

q~1 mg/kgで投与する。

【0030】本発明の方法に使用される薬学的組成物は、当業者になじみの深い方法に従い製造することができる。例えば、群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)もしくは(F)の化合物またはその薬学的に許容

(E)もしくは(F)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩(以降、"活性成分"と称す)を含有する薬学 的組成物は、1種以上の薬学的に許容可能な担体を使用して慣用的な方法で配合することができる。かくして、活性化合物は、経口、頬、鼻腔内、非経口(例えば、静脈内、筋肉内または皮下)用、経皮用(例えば、パッチ、軟膏、クリームまたはイオン導入法)または直腸投与用に配合されるか、あるいは、吸入または散布による投与のために適した形に配合される。

【0031】経口投与については、薬学的組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤、例えば、結合剤(例えば、予めゲラチン化されたトウモロコシ澱粉、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロビルメチルセルロース); 充填剤(例えば、ラクトース、微結晶セルロースまたはリン酸カルシウム); 滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ); 崩壊剤(例えば、ボテト澱粉またはナトリウム澱粉グリコレート); または、湿潤剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)と慣用的な手段によって製造される、例えば、錠剤またはカプセルの形を取ることができる。経口投与のための液体製剤は、例えば、溶液、シロップまたは懸濁液の形を取ることができ、あるいは、それらは、使用前に水また

は適当なビヒクルで調製するための乾燥製品として提供することができる。このような液体製剤は、薬学的に許容可能な添加剤、例えば、懸濁剤(例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロースまたは水素化された食用油);乳化剤(例えば、レシチンまたはアカシア);非水性ビヒクル(例えば、アーモンド油、オイル状のエステル類またはエチルアルコール);および、保存剤(例えば、メチルもしくはプロビルpーヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸)と慣用的な手段によって製造することができる。

[0032] 頬投与については、薬学的組成物は、慣用的な方法で配合された錠剤またはロゼンジの形を取ることができる。

【0033】活性化合物は、慣用的なカテーテル挿入技術または注入を使用することを含む注射による非経口投与のために配合することができる。注入のための配合物は、単位剤形の形、例えば、アンプル内もしくは多用量コンテナ中に保存剤を加えて提供することができる。組成物は、オイル状または水性ビヒクル中で、懸濁液、溶液または乳化液のような形を取ることができ、懸濁剤、安定剤および/または分散剤のような配合剤を含有することができる。これとは別に、活性成分は、適当なビヒクル、例えば、バイロジェンを含まない滅菌水で、使用前に、再調製するための粉末の形態であってもよい。

【0034】活性化合物は、また、例えば、慣用的な座剤基剤、例えば、ココアバターまたはその他のグリセリド類を含有する直腸組成物、例えば、座剤または保持浣腸に配合することができる。

【0035】鼻腔投与または吸入による投与のために 0に記載されているような慣用的な方法で配合されるバは、活性化合物は、便宜上、患者によって絞り出される 30 ッチ、クリーム、軟膏またはイオン導入法の形を取るとかまたはポンプ輸送されるボンプスプレーコンテナから とができる。
の溶液または懸濁液の形、または、加圧コンテナまたは*

* ネブライザー(nebulizer)から安定な推進剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素またはその他の適当なガスの使用によるエアロゾルスプレー供給で供給される。加圧エアロゾルの場合には、投薬単位は、計量された量を供給するバルブを設けることによって測定することができる。加圧コンテナまたはネブライザーは、活性化合物の溶液または懸濁液を収容することができる。吸入器または散布器に使用されるカプセルおよびカートリッジ(例えば、ゼラチン製の)は、活性化合物と適当な粉末基剤、例えば、ラクトースまたは澱粉の粉末混合物を含有させて配合することができる。

【0036】処置を要する平均ヒト成人の経口、非経口または頬投与のために本発明の方法で使用される活性化合物の提案用量は、例えば、1日1~4回投与することのできる単位用量当たり活性成分0.01~100mg/kgである。

【0037】平均ヒト成人の処置における本発明の方法で使用されるエアロゾル配合物は、好ましくは、エアロジルの各計量された用量または"パフ(puff)"が20 μ g~1000 μ gの活性化合物を含有するように決められる。エアロゾルでの総日用量は、100 μ g~10 μ gの節囲内である。投与は、1日数回、例えば、2、3、4または8回行うことができ、例えば、各回、1、2または3用量与えることができる。

【0038】経皮投与のためには、組成物は、例えば、それぞれ、1991年4月2日および1994年11月15日に発行された米国特許 5,004,610および5,364,630に記載されているような慣用的な方法で配合されるパッチ、クリーム、軟膏またはイオン導入法の形を取ることができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	FΙ	
// C 0 7 D 239/91		C 0 7 D 239/91	
401/04	2 3 9	401/04	239
401/06	2 3 9	401/06	239
401/12	2 3 9	401/12	239
401/14	207	401/14	207
	2 3 9		239
403/04	2 3 9	403/04	239
403/10	207	403/10	207
403/12	207	403/12	207
405/04	209	405/04	209
413/14	2 1 3	41.3/14	213
417/06	2 3 9	417/06	239
417/14	2 1 3	417/14	213

495/04 1 0 5

495/04 1 0 5 Z

(72)発明者 ウィリアム・マクコーワン・ウェルチ・ジュニアー アメリカ合衆国コネチカット州06355, ミスティック, ピークォット・アベニュー 116